

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

L'UTILISATION DES MICROBES DANS LA LUTTE CONTRE LA PYRALE DU MAÏS

par S. MÉTALNIKOV et V. CHORINE.

Il y a déjà plus de deux ans, nous avons entrepris l'étude bactériologique de la pyrale du maïs. Nos travaux publiés dans les *Annales de l'Institut Pasteur* ont démontré qu'elle est très sensible à plusieurs espèces de microbes que nous avons isolés de différents insectes. Ces expériences ont été faites au laboratoire et, pour continuer nos recherches, elles doivent être portées dans le champ.

Au printemps de l'année courante, nous avons entrepris toute une série de travaux à Zagreb. Nous avons travaillé au Jardin Botanique de cette ville où le directeur, M. Vouk, nous a réservé le meilleur accueil, faisant tout son possible pour faciliter notre travail. Nous l'en remercions ici profondément. Nous remercions également M. le D^r Hergula dont l'aide nous fut précieuse dans l'accomplissement de nos travaux.

Le champ des expériences, donné par le Jardin Botanique, a été ensemencé les derniers jours du mois d'avril avec la « Dent de Cheval », non sélectionnée (espèce de maïs la plus cultivée en Yougoslavie et surtout aux environs de Zagreb).

Nous avons isolé jusqu'à présent plusieurs microbes très virulents pour les *Pyrausta*, c'est-à-dire les microbes qui donnent la maladie aux chenilles *per os* (1).

Nous avons pu expérimenter cette année avec plusieurs de ces microbes : Bactérium n° 2, *Coccobacillus ellingeri*, *Bac. canadensis* et deux souches que nous avons isolées des chenilles d'*Ephestia kuhniella* Zell. Les microbes sont sporulés sauf le *Coccobacillus ellingeri* qui ne donne pas de spores.

Les expériences furent faites pendant les mois de juin et de juillet.

Les expériences préliminaires nous ont démontré que les cultures en bouillon donnaient de moins bons résultats que d'autres milieux. Les cultures sont faites sur la gélose nutritive ordinaire et les récoltes sont émulsionnées. Pour savoir quel liquide convenait le mieux pour préparer l'émulsion nous avons exécuté toute une série d'expériences avec des bouillons, des solutions de peptones, de gélatine, eau physiologique, etc.

C'est l'eau distillée qui nous a donné les meilleurs résultats. C'est pourquoi nous l'avons utilisée pour préparer toutes les émulsions.

Les expériences ultérieures nous ont démontré que les vieilles cultures des microbes sporulés (de cinq à dix jours) donnent de meilleurs résultats que les cultures de vingt-quatre à quarante-huit heures qui contiennent peu de spores. C'est juste le contraire pour *Coccobacillus ellingeri* qui est plus actif en culture de vingt-quatre à quarante-huit heures.

Nous avons préparé nos cultures dans des tubes, sur gélose ordinaire. Le contenu de chaque tube était émulsionné dans 100 cent. cubes d'eau distillée; il nous a servi pour arroser deux plants de maïs. Les expériences spéciales sur la concentration optima de l'émulsion doivent être encore faites. Pour chaque expérience nous avons pris 15 plants qui furent arrosés avec des pulvérisateurs. Trois, dix jours après cette pulvérisation nous avons infecté les plantes avec les petites chenilles de *Pyrausta*. Chaque plante a reçu 50 chenilles.

Comme contrôle, nous avons infecté par le même procédé

(1) S. MÉTALNIKOV et V. CHORINE, Maladies microbiennes chez les pyrales de maïs. Ces *Annales*, 42, 1928, p. 1635, et 43, 1929, p. 136.

15 plants, qui n'avaient pas été pulvérisés avec les émulsions de bactéries.

Deux, trois semaines après l'infection, nous avons pu remarquer les premiers signes de l'activité des chenilles, sur les plantes de contrôle et sur les plantes arrosées d'émulsions de *Coccob. ellingeri* et de *B. galleria* n° 2.

Les plantes arrosées avec des émulsions de *B. canadensis* sont

TABLEAU I. — Nombre de chenilles trouvées sur chaque plante traitée et non traitée (témoin).

NUMÉROS des plantes	<i>Bacterium ephestiae</i> n° 1	<i>Bacterium ephestiae</i> n° 2	<i>Bacterium canadensis</i>	<i>Coccobacillus ellingeri</i>	<i>Bacterium galleria</i>	MÉLANGE	TÉMOINS
1	4	3	11	22	45	10	10
2	1	1	3	3	2	6	13
3	1	0	12	9	9	6	10
4	0	1	2	12	18	2	16
5	1	2	6	12	10	4	15
6	0	0	9	17	10	7	10
7	0	0	6	14	17	6	16
8	0	0	5	20	15	4	29
9	2	1	4	14	13	6	14
10	1	2	4	14	8	4	12
11	2	1	12	16	7	5	25
12	1	1	5	8	9	6	19
13	3	3	7	16	14	0	19
14	2	2	7	3	11	3	23
15	3	3	4	4	—	1	20
Total	21	20	99	163	167	64	257
Chiffre moyen.	1,4	1,3	6,6	10,9	11,1	4,3	16,7

presque indemnes, tandis que ceux arrosés avec *B. ephestiae* ne portent aucun signe de l'infection.

Cette différence est devenue encore plus évidente à la fin de la saison d'été.

En étudiant, à la fin du mois d'août, les plantes qui furent traités par les microbes, surtout par *B. ephestiae*, nous avons pu constater qu'il y avait peu de plantes qui portaient quelque signe de la présence de la pyrale du maïs.

La récolte du maïs fut faite le 1^{er} septembre. Le nombre des chenilles fut compté sur chaque plante infectée. Les chiffres obtenus sont des plus démonstratifs.

Nous donnons dans le tableau I le nombre des chenilles trouvées sur chaque plante traitée avec les émulsions de microbes et sur les plantes-témoins (non traitées).

Il est très intéressant de noter que les chenilles trouvées à l'intérieur des tiges des plantes traitées par les deux espèces de *Bac. ephestiae* étaient très petites et chétives, souvent deux fois plus petites que les chenilles des plantes-témoins.

Les chenilles que nous avons trouvées dans les tiges des plantes traitées par le *B. canadensis* et par le mélange étaient aussi plus petites que les chenilles normales.

Nous avons trouvé plusieurs fois, dans les plantes traitées par les microbes, des chenilles mortes, tout à fait noires. Nous avons isolé de ces chenilles plusieurs microbes que nous allons étudier.

Il existe une très grande différence entre la taille et la quantité des épis fructifiés des plantes-témoins et celles des plantes traitées par nos cultures. La photographie n° 1 représente cette différence.

La photographie n° 2 représente des grains de maïs de 15 plantes traitées et de plantes non traitées.

Dans le tableau II, nous donnons le nombre des épis fructifiés développés sur chaque plante et les poids moyens de 100 grains de toutes ces plantes.

TABLEAU II.

	NOMBRE de grappes	POIDS MOYEN de 100 grains
<i>Bacterium ephestiae</i>	22	36,6
<i>Bacterium canadensis</i>	22	36,6
<i>Coccobacillus ellingeri</i>	19	31,3
Mélange de microbes	24	35,8
<i>Bacterium galleriae</i> n° 2	21	35,6
Témoins	17	30,9

Comme nous l'avons démontré dans nos précédents travaux nous sommes en possession de plusieurs microbes très virulents pour les *Pyrausta*. Les expériences que nous avons faites au laboratoire, à l'Institut Pasteur, avec le *Bacterium galleriae*, le *Coccob. ellingeri*, le *Vibrio leonardi* et le *Bact. canadensis*,

ont donné les mêmes résultats qu'avec le *Bact. ephestiæ*. Quelle est donc la raison pour laquelle, à Zagreb, ce dernier microbe a donné de meilleurs résultats que tous les autres microbes isolés par nous de *Pyrausta* malades et d'autres insectes?

Nous pensons que cette différence s'explique par ce fait que les microbes d'*ephestiæ* avaient été récemment isolés, alors que tous les autres microbes avaient été conservés sur milieux artificiels depuis deux ans et même plus.

Nous cherchons à présent de nouveaux milieux pour ces microbes et des méthodes pratiques pour conserver et stimuler leur virulence.

CONCLUSION.

Les résultats obtenus avec nos bactéries et surtout avec le *B. ephestiæ* sont très encourageants. Il est évident que le nombre des plantes que nous avons expérimentées est encore trop peu important, et que les expériences doivent être répétées sur une plus grande échelle. Plusieurs questions relatives à l'application des microbes dans la lutte contre la pyrale du maïs ne sont pas encore mises en lumière, mais ce que nous avons obtenu pendant ces dernières années nous fait espérer que le problème de l'utilisation des microbes dans la lutte contre la pyrale du maïs pourra se résoudre définitivement.

LÉGENDES DES PLANCHES

PLANCHE XXIII

Les deux rangs supérieurs représentent les épis fructifiés des 15 plantes traitées par les *Bact. ephestiæ*.
Le troisième rang représente les épis fructifiés des 15 plantes non traitées.

PLANCHE XXIV

A, représente la quantité des grains récoltés sur 15 plantes traitées par les *Bact. ephestiæ*.
B, la quantité des grains récoltés sur 15 plantes non traitées par les microbes.

L'ÉVOLUTION DU PARASITE DE LA RAGE COMPORTE-T-ELLE UN CYCLE ?

par P. REMLINGER et J. BAILLY.

La nature du virus rabique est toujours un des sujets les plus passionnants mais aussi les plus controversés de la microbiologie. L'un de nous a montré que le virus rabique traversait les bougies filtrantes et émis l'hypothèse qu'à la fois filtrable, diffusible et capable de se multiplier, il pouvait être considéré comme un intermédiaire entre les microbes visibles qui se trouvent à la limite inférieure du règne végétal et les diastases, c'est-à-dire des substances colloïdales qu'il n'est pas interdit de placer à la limite supérieure des corps inorganiques (1). Cependant, la découverte des formes filtrantes des microbes visibles a beaucoup modifié l'idée qu'on se faisait des ultra-microbes et l'opinion a été avancée par M. Levaditi et son école qu'il n'était pas impossible que la rage fût déterminée par une microsporidie de dimensions très réduites pouvant traverser non seulement les bougies de porcelaine, mais encore les sacs de collodion, et comportant un cycle évolutif dont la phase ultime, celle des pansporoblastes et des kystes, serait représentée par les corpuscules bien connus de Négri. Toutefois, les préparations microscopiques présentées à l'appui de cette manière de voir n'ont pas entraîné la conviction des membres de la première Conférence Internationale de la rage et il ne paraît pas inutile de présenter pour l'étayer des arguments tirés de l'expérimentation.

(1) P. REMLINGER, Contribution à l'étude de la nature du virus rabique. Comm. à l'Académie de Médecine, séance du 12 février 1918.

C'est une loi générale que, si on inocule à un animal réceptil un microbe pathogène, celui-ci se multiplie au point d'inoculation. Il le fait plus ou moins rapidement, plus ou moins abondamment, mais il le fait. Si l'animal est réfractaire, le microbe injecté ne tarde pas au contraire à disparaître du point inoculé, qu'il soit détruit par les phagocytes, par les humeurs de l'organisme, par ces deux facteurs réunis ou encore bactériophagé. Il semble *a priori* que les choses ne devraient pas se passer de façon différente lors des inoculations de virus rabique. Injecté dans le cerveau d'un animal réceptif, le virus devrait commencer immédiatement à se multiplier, tandis qu'il devrait disparaître rapidement de l'encéphale des animaux réfractaires. Or, *c'est exactement l'inverse qui se produit*. Inoculé dans le cerveau des animaux de choix : chien ou lapin, le virus rabique disparaît presque aussitôt et au plus tard après vingt-quatre heures pour ne réapparaître qu'après une éclipse de plusieurs jours. Inoculé dans les mêmes conditions à un animal réfractaire : la grenouille, le crapaud, la tortue surtout, il persiste *in situ* un temps qui peut être fort long. Nous exposerons les expériences sur lesquelles nous nous appuyons pour avancer ce curieux paradoxe et verrons ensuite de quelles explications il paraît justiciable.

1° Le virus rabique chez les animaux réceptifs.

A. — LAPINS.

L'un de nous a montré dès 1905 que si on inocule du virus fixe sous la dure-mère d'un certain nombre de lapins, si on sacrifie chaque jour l'un d'eux et si l'encéphale sert à faire des passages par d'autres lapins, ces passages sont parfois positifs après vingt-quatre heures ; ils sont toujours négatifs après deux et trois jours et redeviennent positifs ensuite (1). Le virus de

(1) P. REMLINGER, A quel moment le bulbe des lapins rabiques de passage devient-il virulent? *Soc. de Biologie*, 43 mai 1905, p. 815-816.

rue ne se comporte pas de façon différente du virus fixe, ainsi que le prouve l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE 1. — Le 21 janvier, 10 lapins reçoivent dans l'hémisphère gauche 1/10^e de cent. cube d'émulsion à 1 p. 50 d'un virus de rue tuant le lapin en dix à douze jours. Chaque jour, à partir du lendemain, un de ces animaux est sacrifié et une émulsion de l'hémisphère inoculé est injectée par cloutage dans le cerveau d'un autre lapin. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

NUMÉROS du lapin	SACRIFIÉ après	DÉBUT de la rage au	MORT de rage au
1	24 heures.	23 ^e jour.	23 ^e jour.
2	48 heures.	∞	∞
3	72 heures.	∞	∞
4	96 heures.	∞	∞
5	120 heures.	∞	∞
6	144 heures.	11 ^e jour.	12 ^e jour.
7	187 heures.	8 ^e jour.	9 ^e jour.
8	Premiers symptômes de rage le 8 ^e jour. Morts le 10 ^e ou le 11 ^e .		
9			
10			

Tous les auteurs qui ont étudié les virus rabique et herpétique ont souligné les étroites analogies qui existent entre eux. Il était naturel de se demander si cette curieuse éclipse du virus se retrouvait avec l'herpès ou était spéciale à la rage. La réponse de l'expérimentation à cette question est des plus nettes.

EXPÉRIENCE 2. — Le 29 mai, 8 lapins reçoivent dans l'hémisphère gauche 1/10^e de cent. cube d'émulsion à 1 p. 50 de virus herpétique marocain ayant passé par la Marmotte et déterminant l'apparition des premiers symptômes de l'encéphalite après une incubation de trois à quatre jours. Matin et soir, un lapin est sacrifié et, chaque fois, une émulsion de l'hémisphère inoculé est injectée après cloutage dans le cerveau d'un autre lapin. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

NUMÉROS du lapin	SACRIFIÉ après	RÉSULTAT de l'inoculation
1	22 heures.	+ herpès (3 ^e jour).
2	30 heures.	+ herpès (6 ^e jour).
3	45 heures.	+ herpès (5 ^e jour).
4	53 heures.	+ herpès (4 ^e jour).
5	69 heures.	+ herpès (3 ^e jour).
6	Atteints d'encéphalique herpétique classique le 1 ^{er} juin au matin (3 ^e jour). Morts le soir même ou le lendemain.	
7		
8		

EXPÉRIENCE 3. — Le 11 juin, 2 lapins reçoivent dans le cerveau 1/10^e de cent. cube d'émulsion à 1 p. 50 de cerveau herpétique (souche marocaine). Ils sont sacrifiés respectivement huit et vingt quatre heures après l'inoculation et la substance nerveuse de l'hémisphère inoculé sert à faire une émulsion qui est injectée, après cloutage, dans le cerveau de deux autres lapins. Chez le premier, on note le 17 juin (sixième jour) l'apparition des premiers symptômes d'une encéphalite qui évolue avec grand fracas et détermine la mort le surlendemain au huitième jour. Chez le second, l'encéphalite débute dès le surlendemain de l'inoculation; elle évolue également sous la forme la plus furieuse et la plus classique. Mort après vingt-quatre heures de maladie.

EXPÉRIENCE 4. — Le 15 juin, 2 lapins reçoivent sous la dure-mère 1/16^e de cent. cube d'émulsion à 1 p. 50 de cerveau herpétique (souche marocaine). Ils sont sacrifiés respectivement cinq heures et huit heures après l'inoculation et une émulsion de l'encéphale est injectée dans le cerveau de deux autres lapins. Le premier de ces animaux présente le 21 juin (sixième jour) les signes d'une encéphalite très violente à laquelle il succombe le lendemain. Le second montre dès le troisième jour (18 juin) les premiers symptômes d'une encéphalite herpétique classique. Mort le 20 (cinquième jour).

Ainsi, inoculé dans l'encéphale du lapin, le virus herpétique ne cesse à aucun moment (cinq heures, huit, vingt-deux, vingt-quatre, trente, quarante-cinq, cinquante-trois, soixante-neuf heures) de pouvoir être mis en évidence au moyen d'inoculations appropriées. Chez ce même lapin, le virus rabique disparaît du cerveau après quelques heures; pendant plusieurs jours il ne peut plus être décelé et il réapparaît seulement quelques jours avant l'éclosion, chez les animaux témoins, des premiers symptômes de la maladie. *Le phénomène de l'éclipse* est donc spécial au virus rabique. Nous devons rechercher maintenant s'il ne s'observe que chez le lapin ou s'il se rencontre également chez d'autres animaux réceptifs et en particulier chez l'animal réceptif par excellence : le chien.

B. — CHIENS.

Chez le chien, les choses se passent absolument comme chez le lapin.

EXPÉRIENCE 5. — Les 21 mars et 31 mai, 17 chiens kabyles, de taille sensiblement égale, reçoivent dans le cerveau, après trépanation, un quart de cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 d'un virus de rue amenant par inoculation intracérébrale la rage en quatorze jours. A partir du lendemain, un animal est sacrifié chaque jour; un prélèvement de substance nerveuse est effectué au point d'inoculation et, après émulsion dans de l'eau physiologique, une injection est pratiquée sous la dure-mère d'un lapin. L'expérience

est poursuivie jusqu'au jour (quatorzième à dater de l'inoculation des chiens) où les trois animaux restants présentent les premiers symptômes de la rage. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

NUMÉROS du chien	SACRIFIÉ après	RÉSULTAT de l'inoculation au lapin
1	1 jour.	A survécu.
2	2 jours.	A survécu.
3	3 jours.	A survécu.
4	4 jours.	A survécu.
5	5 jours.	A survécu.
6	6 jours.	A survécu.
7	7 jours.	A survécu.
8	8 jours.	A survécu.
9	9 jours.	A survécu.
10	10 jours.	Premiers symptômes de rage le 21 ^e jour. Mort le 23 ^e .
11	11 jours.	Premiers symptômes de rage le 13 ^e jour. Mort le 15 ^e .
12	12 jours.	A survécu.
13	13 jours.	Premiers symptômes de rage le 13 ^e jour. Mort le 14 ^e .
14	14 jours.	Premiers symptômes de rage le 17 ^e jour. Mort le 18 ^e .
15	{	Ont présenté le 14 ^e jour après l'inoculation les premiers symptômes d'une rage furieuse à laquelle ils ont succombé le lendemain ou le surlendemain.
16		
17		

Ainsi, si on inocule du virus rabique dans l'encéphale d'un animal réceptif (lapin ou chien) on peut ou non — le fait n'a pas grande importance — retrouver le lendemain, au point d'inoculation, le virus rabique qu'on y a déposé la veille. Puis, très rapidement survient, plus ou moins longue suivant la nature du virus employé (virus de rue ou virus fixe), une phase au cours de laquelle toutes les inoculations sont négatives. Elle est suivie d'une autre où, en rapport avec l'imminence de la rage, on met en évidence au point inoculé, comme du reste dans tout le système nerveux central, un virus qui n'est plus, comme au premier jour, celui-là même qui avait été injecté, mais un virus qui procède de lui par filiation. Si des animaux réceptifs nous passons aux animaux réfractaires, nous voyons les phénomènes évoluer de façon tout à fait différente bien qu'à vrai dire un peu variable suivant les espèces sur lesquelles on expérimente.

2° Le virus rabique chez les animaux réfractaires.

A. — TORTUES.

Testudo Graeca dont nous avons étudié en Turquie la réaction aux principales maladies infectieuses est complètement réfractaire à la rage (1). Il en est de même de *Testudo Mauritanica*, très voisine du reste de la précédente. Les doses les plus élevées de virus inoculées dans le cerveau la laissent indifférente. Nous avons pu dès lors réaliser l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE 6. — Le 22 avril, 22 tortues reçoivent dans le cerveau après cloutage de 2 à 5/10 de cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 d'un virus de rue tuant par inoculation intracérébrale le lapin en dix à douze jours. A partir du lendemain, à intervalles variables, les animaux sont sacrifiés et l'encéphale émulsionné dans de l'eau physiologique est inoculé chaque fois dans le cerveau d'un lapin. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

NUMÉROS de la tortue	SACRIFIÉE après	DATE D'APPARITION chez le lapin des premiers symptômes de la rage	MORT de rage le :
1	3 jours.	9 ^e jour.	10 ^e jour.
2	4 jours.	9 ^e jour.	11 ^e jour.
3	7 jours.	9 ^e jour.	13 ^e jour.
4	9 jours.	9 ^e jour.	11 ^e jour.
5	11 jours.	10 ^e jour.	13 ^e jour.
6	14 jours.	8 ^e jour.	11 ^e jour.
7	16 jours.	10 ^e jour.	12 ^e jour.
8	18 jours.	10 ^e jour.	12 ^e jour.
9	20 jours.	A résisté.	
10	22 jours.	A résisté.	
11	25 jours.	11 ^e jour.	14 ^e jour.
12	31 jours.	A résisté.	
13	36 jours.	12 ^e jour.	15 ^e jour.
14	40 jours.	A résisté.	
15	48 jours.	A résisté.	
16	54 jours.	10 ^e jour.	11 ^e jour.
17	64 jours.	9 ^e jour.	12 ^e jour.
18	70 jours.	A résisté.	
19	80 jours.	A résisté.	
20	90 jours.	9 ^e jour.	13 ^e jour.
21	100 jours.	7 ^e jour.	9 ^e jour.
22	110 jours.	8 ^e jour.	10 ^e jour.

(1) P. REMLINGER, La tortue terrestre est réfractaire à la rage (Comm. à la Société de Biologie le 17 décembre 1904) et Réaction de la tortue terrestre à quelques maladies infectieuses. Ces *Annales*, 25 avril 1905.

Ainsi, cent dix jours après avoir reçu du virus rabique dans le cerveau, *Testudo Mauritanica* conserve encore *in situ* le dit virus vivant et virulent et il n'est pas assuré que ce chiffre de cent dix jours représente bien exactement la dernière limite de la conservation. Il était indiqué de rechercher si cette curieuse propriété était spéciale à la tortue ou était commune aux chéloniens et à d'autres animaux réfractaires. Il a donc été procédé aux expériences suivantes :

B. — CRAPAUDS.

EXPÉRIENCE 7. — Le 20 février, 15 crapauds (*Bufo Mauritanicus* Schlegel) reçoivent dans le cerveau 2/10 de cent. cube d'émulsion à 1 p. 50 de virus rabique de rue. A partir du lendemain, on sacrifie l'un d'eux tous les jours, puis tous les deux jours. Une émulsion de l'encéphale est chaque fois inoculée par cloutage dans le cerveau d'un lapin. Aucun de ces animaux n'a contracté la rage.

EXPÉRIENCE 8. — Le 3 mars, 3 crapauds reçoivent de même dans le cerveau 3/10 de cent. cube d'émulsion à 1 p. 50 de virus de rue. Ils sont sacrifiés après vingt-quatre, cinquante-deux, soixante-seize heures et l'émulsion de l'encéphale est chaque fois inoculée à forte dose dans le cerveau d'un lapin. Les lapins inoculés avec l'encéphale des crapauds sacrifiés vingt-quatre et cinquante-deux heures ont contracté la rage (mort au douzième jour). Le lapin inoculé avec l'encéphale du crapaud sacrifié après soixante-douze heures est demeuré indemne.

C. — GRENOUILLES.

EXPÉRIENCE 9. — Le 22 avril, 15 grenouilles (*Rana esculenta*) reçoivent dans le cerveau de 1/10 à 3/10 de cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 de virus rabique de rue. A partir du surlendemain, tous les deux jours, l'une d'elles est sacrifiée et une émulsion de l'encéphale est inoculée dans le cerveau d'un lapin après cloutage. Les résultats ont été les suivants :

NUMÉROS de la grenouille	SACRIFIÉE après	DÉBUT de la rage chez le lapin le :	MORT de rage le :
1.	2 jours.	10 ^e jour.	13 ^e jour.
2.	4 jours.	A résisté.	
3.	6 jours.	8 ^e jour.	9 ^e jour.
4.	7 jours.	A résisté.	
5.	11 jours.	A résisté.	
6.	13 jours.	A résisté.	
7.	16 jours.	A résisté.	
8.	18 jours.	A résisté.	
9.	20 jours.	A résisté.	

NUMÉROS de la grenouille	SACRIFIÉE après	DÉBUT de la rage chez le lapin le :	MORT de rage le :
10.	22 jours.	A résisté.	—
11.	} Conservées comme témoins, n'ont pas pris la rage.		
12.			
13.			
14.			
15.			

Alors que, chez la tortue, le virus rabique peut encore être mis en évidence cent dix jours après l'inoculation, il ne peut être décelé, chez le crapaud et la grenouille, réfractaires comme elle, que pendant trois et six jours respectivement. Très inférieurs à ceux de la tortue, ces chiffres sont cependant très supérieurs à ceux que fournissent le lapin et le chien. Chez la grenouille et le crapaud, le volume de l'encéphale est du reste si réduit en comparaison de celui de la tortue que les faits ne sont peut-être pas pleinement assimilables. La cavité encéphalique des tortues tolérant 1/2 cent. cube d'émulsion, le virus y est encore retrouvé après cent dix jours. Chez les crapauds de l'expérience 7, le volume de la matière inoculée ne dépasse pas 2/10 de cent. cube et aucun lapin ne prend la rage. Dans l'expérience 8 le volume de l'inoculation est porté à 3/10 de cent. cube et le virus est retrouvé au début du troisième jour. Enfin, chez les grenouilles de taille très variable de la 9^e expérience, on inocule 1, 2 ou 3 dixièmes de cent. cube et on retrouve encore le virus le sixième jour.

Il semble donc que, si le virus rabique ne peut être mis en évidence chez la grenouille et chez le crapaud pendant un temps aussi long que chez la tortue, la raison pourrait en être dans les moindres dimensions de la cavité encéphalique.

Quoi qu'il en soit de ce point particulier, il est bien certain que le virus rabique se conserve beaucoup plus longtemps dans l'encéphale des animaux réfractaires que dans celui des animaux réceptifs. Nous devons nous demander si cette propriété est spéciale au virus rabique ou si elle lui est commune avec d'autres virus, par exemple avec l'un de ceux qui présentent avec lui le plus d'analogie : le virus herpétique.

EXPÉRIENCE 10. — Le 22 janvier, 15 tortues pesant entre 890 et 1.600 grammes reçoivent dans le cerveau 1/10 de cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 de virus herpétique. Onze d'entre elles sont sacrifiées respectivement un, deux, trois, quatre, cinq, sept, neuf, onze, quatorze, seize et dix-huit jours après l'inoculation. Les quatre autres sont conservées comme témoins. Le cerveau des onze premières sert chaque fois à inoculer dans le cerveau un lapin après cloutage. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

NUMÉROS de la tortue	SACRIFIÉE après	DATE DU DÉBUT de l'encéphalite chez le lapin	DATE DE LA MORT du lapin
1.	1 jour.	8 ^e jour.	10 ^e jour.
2.	2 jours.	A résisté.	
3.	3 jours.	A résisté.	
4.	4 jours.	11 ^e jour.	13 ^e jour.
5.	5 jours.	10 ^e jour.	13 ^e jour.
6.	7 jours.	10 ^e jour.	11 ^e jour.
7.	9 jours.	A résisté.	
8.	11 jours.	7 ^e jour.	13 ^e jour.
9.	14 jours.	A résisté.	
10.	16 jours.	A résisté.	
11.	18 jours.	A résisté.	
12.	} Conservées comme témoins, n'ont pas contracté l'encéphalite.		
13.			
14.			
15.			

EXPÉRIENCE 11. — Le 11 février, on inocule dans la cavité crânienne de 10 tortues 4/10 cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 de virus herpétique. A partir du lendemain, on sacrifie les tortues à raison d'une chaque jour ou d'une tous les deux jours. L'encéphale est émulsionné dans de l'eau physiologique et l'émulsion inoculée dans le cerveau du lapin après cloutage.

NUMÉROS de la tortue	SACRIFIÉE après	DATE DU DÉBUT de l'encéphalite chez le lapin	DATE LA MORT du lapin
1.	2 jours.	8 ^e jour.	11 ^e jour.
2.	3 jours.	8 ^e jour.	10 ^e jour.
3.	4 jours.	9 ^e jour.	10 ^e jour.
4.	5 jours.	A résisté.	
5.	6 jours.	8 ^e jour.	11 ^e jour.
6.	8 jours.	A résisté.	
7.	10 jours.	11 ^e jour.	13 ^e jour.
8.	12 jours.	11 ^e jour.	13 ^e jour.
9.	14 jours.	11 ^e jour.	12 ^e jour.
10.	} Conservée comme témoin, n'a pas pris l'encéphalite.		

EXPÉRIENCE 12. — Le 11 mars, 3 tortues reçoivent par cloutage dans la cavité encéphalique 2/10 de cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 de virus herpétique. Elles sont sacrifiées respectivement les quinzième, dix-huitième et

vingtième jours. Leur cerveau émulsionné dans de l'eau physiologique est inoculé chaque fois dans le cerveau d'un lapin.

NUMÉROS de la tortue	SACRIFIÉE après	DATE DE DÉBUT de l'encéphalite chez le lapin	DATE DE LA MORT du lapin
—	—	—	—
1	15 jours.	7 ^e jour.	9 ^e jour.
2	18 jours.	8 ^e jour.	A guéri.
3	20 jours.	A résisté.	A guéri.

EXPÉRIENCE 13. — Le 4 avril, 6 tortues reçoivent dans le cerveau après cloutage 2/10 de cent. cube d'une émulsion à 1 p. 50 de virus herpétique. Elles sont sacrifiées respectivement vingt, vingt-cinq, trente, quarante, cinquante, cinquante et un jours après la dite inoculation et une émulsion de matière cérébrale est inoculée chaque fois dans l'encéphale d'un lapin. Tous ces animaux ont résisté, à l'exception du lapin inoculé avec le cerveau de la tortue sacrifiée le trentième jour. Clouté le 4 mai, cet animal a présenté le quinzième, au onzième jour, tous les signes d'une encéphalite aiguë à grand fracas : salivation, grincement des dents, mouvements de manège; renversement du corps en arrière, chutes, etc. Le troisième jour de la maladie, alors que d'un moment à l'autre on s'attendait à voir l'animal succomber au cours d'une crise, l'affection tourne court brusquement et se termine par complète guérison.

EXPÉRIENCE 14. — 21 crapauds (*Bufo Mauritanicus* Schlegel) après avoir reçu dans le cerveau du virus herpétique ont été sacrifiés du deuxième au dix-septième jour après l'inoculation. Seul un lapin inoculé avec le cerveau d'un crapaud sacrifié quarante-huit heures après l'épreuve a contracté l'herpès. Tous les autres ont survécu.

EXPÉRIENCE 15. — 4 grenouilles (*Rana esculenta*) après avoir été inoculées de même ont été sacrifiées du deuxième au neuvième jour, l'encéphale étant ensuite injecté par cloutage dans le cerveau du lapin. Chez aucune d'elles on n'a réussi à mettre en évidence la présence du virus herpétique.

Ainsi, trente jours après avoir été inoculée avec de l'herpès, *Testudo Mauritanica* a encore dans le cerveau du virus vivant et virulent, tandis qu'après quarante, cinquante, cinquante et un jours, les inoculations fournissent un résultat négatif. Chez le crapaud, 21 expériences quotidiennement pratiquées n'ont pas permis de retrouver le virus au delà de la quarante-huitième heure. Chez la grenouille, 4 expériences effectuées du deuxième au neuvième jour ont toutes fourni un résultat négatif. Il semble donc que le virus herpétique, injecté dans le cerveau de la grenouille ou du crapaud, disparaisse très rapidement tandis que chez la tortue on observe une conservation analogue, à la durée près, à celle qui est réalisée par le virus rabique.

*
* *

Les expériences qui précèdent montrent en résumé qu'inoculé dans le cerveau d'animaux soit réceptifs, soit réfractaires, le virus rabique se comporte de façon tout à fait paradoxale.

1° Chez les animaux réceptifs tels que le chien ou le lapin chez qui on s'attendrait à déceler le virus sans interruption depuis le moment de l'inoculation jusqu'à celui du décès, il est parfois possible, si on effectue un prélèvement moins de vingt-quatre heures après l'injection, de retrouver *in situ* le virus inoculé. Passé ce terme, il ne peut plus être mis en évidence, chez les animaux témoins, des premiers symptômes de la maladie. C'est le *phénomène de l'éclipse*.

2° Chez les animaux réfractaires où on s'attendrait tout au contraire à voir le virus rabique disparaître rapidement, il persiste un temps fort long : cent dix jours (et sans doute davantage) chez la tortue. D'ordinaire si agressif, il ne manifeste sa présence par aucun symptôme pathologique. C'est le *phénomène de la permanence du virus*.

De quelle explication ce curieux paradoxe peut-il être justifiable? L'existence chez le parasite de la rage d'un cycle évolutif comprenant une phase où le germe ne serait pas inoculable aux animaux paraît être l'hypothèse qui, de beaucoup, donne le plus de satisfaction à l'esprit. Si, telle une microsporidie (Levaditi, Manouélian et Viala), le parasite de la rage comporte un cycle évolutif, on conçoit facilement que, rencontrant chez les animaux réceptifs un milieu propice à l'accomplissement du cycle, le virus passe par une phase au cours de laquelle il n'est pas inoculable au lapin. Chez les animaux réfractaires, le virus trouve au contraire un milieu défavorable à l'évolution du cycle. Dès lors, la phase de non-inoculabilité au lapin ne se produit plus et, injecté dans l'encéphale, le virus y demeure un temps très long, passivement, sous la forme classique, c'est-à-dire inoculable qu'il avait au moment de son injection. Par comparaison, nous avons été amenés à étudier chez les animaux réceptifs et chez les animaux réfractaires l'évolution du virus herpétique. Chez les premiers, il se comporte beaucoup plus comme le bacille du charbon ou une

Pasteurellose que comme un parasite à évolution cyclique, puisque c'est sans interruption aucune que, depuis le moment de l'injection jusqu'à celui du décès, il peut être mis en évidence au point inoculé. Il se conserve par contre dans l'encéphale de la tortue un temps moins long certes que le virus rabique (trente jours au lieu de cent dix) mais très considérable encore, ce qui est en faveur d'une évolution cyclique. Ces faits ne sont pas inconciliables. Peut-être le cycle existe-t-il, mais le parasite ne cesse-t-il, à aucune de ses phases, d'être inoculable aux animaux.

RECHERCHES SUR LE CHARBON SYMPTOMATIQUE ET LE *B. CHAUVOEI*

par M. WEINBERG et M. MIHAILESCO.

Le charbon symptomatique est une maladie infectieuse qui atteint surtout le bœuf. Elle est caractérisée par l'apparition d'une ou de plusieurs tumeurs conjonctivo-musculaires, hémorragiques, précédées, accompagnées ou suivies de symptômes d'infection générale grave qui amènent rapidement la mort de l'animal.

On trouve chez l'homme une affection absolument superposable par ses symptômes cliniques, qu'on désigne sous le nom générique de gangrène gazeuse. Aussi, ne voyons-nous pas de raisons pour ne pas employer le même terme lorsqu'il s'agit d'une maladie identique observée chez les animaux.

Le charbon symptomatique du bœuf est donc une gangrène gazeuse qui évolue comme la gangrène gazeuse humaine.

Les savants ne sont pas encore définitivement d'accord sur l'identité de l'agent pathogène de cette infection. Nous avons voulu faire quelques recherches personnelles sur ce sujet, et nous avons demandé à nos collègues français et étrangers, qui ont souvent l'occasion d'étudier cette maladie, de nous envoyer les souches de *B. chauvoei* qu'ils considèrent comme classiques, isolées sur le bœuf de leur pays.

Nous les remercions très cordialement d'avoir répondu à notre demande; ainsi, nous avons pu apporter, à la solution de cette importante question, la contribution personnelle qui fait l'objet de ce mémoire.

Nous avons reçu un matériel d'étude qui se répartit de la manière suivante : cultures microbiennes; muscles prélevés sur les animaux et desséchés.

Au cours de ce travail, nous avons désigné ces différents envois par des numéros qui correspondent à l'ordre de leur arrivée.

Voici des renseignements plus complets sur l'origine de chaque produit examiné :

1. Dr J. Scott (Kansas, États-Unis).
2. {
3. { M. Nicolle et E. Césari (Paris).
4. }
5. Professeur Daille (Toulouse).
6. Dr J. Scott (Kansas, États-Unis).
7. Collection de l'Institut Lister, D. 502.
8. Collection de l'Institut Lister, D. 203.
9. Dr J. Zeissler, Nr. 219.
10. Dr J. Zeissler, Nr. 220.
11. {
12. {
13. { Professeur Basset (Lyon).
14. {
15. {
16. {
17. {
18. { Professeur P. Riegler (Bucarest, Roumanie).
19. {
20. Dr O'Brien (London), souche « Harvey ».
21. {
22. { Muscles desséchés prélevés sur les animaux morts en Australie. Remis
23. { par A. Turner.
24. Dr J. Scott (Kansas, États-Unis), Nr. 3.
25. Dr J. Scott (Kansas, États-Unis), Nr. 53.
26. Dr J. Scott (Kansas, États-Unis), Nr. 60.
27. Dr J. Scott (Kansas, États-Unis), Nr. 61.
28. Professeur Forgeot (Constantinople).
29. Nouvelle-Zélande (A. Turner), poudre de viande.
30. {
31. {
32. { Professeur P. Karmann (Berlin), 3 souches isolées du bœuf et 2 du
33. { mouton.
34. {
35. {
36. {
37. {
38. { Professeur S. Angeloff (Bulgarie).
39. {

- 40. }
 - 41. }
 - 42. }
 - 43. }
 - 44. } Dr Rottgardt (Buenos Aires), muscles desséchés.
 - 45. }
 - 46. }
 - 47. }
 - 48. }
 - 49. }
 - 50. } Dr Ispolatoff (Ukraine, Russie), cultures et muscles desséchés.
 - 51. }
 - 52. }
 - 53. }
 - 54. } Professeur W. Zwick (Giessen, Allemagne).
 - 55. }
 - 56. } Ohio (États-Unis).
 - 57. }
 - 58. } Institut of Animal Pathology (Cambridge, Angleterre).
 - 59. }
 - 60. }
 - 61. }
 - 62. } Professeur Miessner (Hannover, Allemagne), dont 2 souches d'origine
 - 63. } ovine.
 - 64. }
 - 65. }
 - 66. }
 - 67. }
 - 68. } Souches marocaines.
 - 69. }
 - 70. } Professeur Vallée (Alfort).
 - 71. } Dr Aynaud (Chartres).
 - 72. } Dr J. Scott (Kansas, États-Unis).

La plupart de ces envois ont été faits sous forme de cultures; cependant, dans ceux provenant de Buenos Aires, de Russie, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, il s'agissait de muscles desséchés. Ces morceaux de muscles,ensemencés en bouillon-foie ou en bouillie de cerveau, ont donné presque toujours des cultures pures d'une seule espèce anaérobie.

Il faut aussi remarquer que, parmi les souches envoyées par le professeur Karmann, deux souches étaient des souches de *B. chauvœi* de provenance ovine et autant parmi celles envoyées par le professeur Miessner.

Nous avons d'abord étudié l'action du sérum anti-vibrien septique de notre laboratoire sur les microbes provenant des cas de charbon symptomatique. Puis, nous avons étendu notre

travail à l'examen de tous les caractères morphologiques, culturels et immunologiques que différents auteurs considèrent comme caractéristiques de l'espèce *chauvæi*. Nous avons déjà publié quelques-uns de nos résultats (1), mais dans ce mémoire nous exposerons en détail les faits observés les plus importants.

Nous commencerons par apporter quelques renseignements qui éclairent la pathogénie du charbon symptomatique, en nous appuyant sur les faits antérieurement acquis et sur ceux que nous avons recueillis au cours de nos propres recherches.

Le nombre des travaux publiés sur la question du charbon symptomatique est tellement considérable qu'il nous a été impossible de les mentionner tous au cours de notre travail. Nous nous en excusons et nous renvoyons le lecteur aux excellentes monographies, aussi complètes que possible, de H. Heller (2) et de Wagener (3) où il trouvera tous les renseignements exposés dans l'ordre chronologique de leur publication.

I. — Pathogénie du charbon symptomatique.

Comme la gangrène gazeuse de l'homme, le charbon symptomatique du bœuf n'est pas causé par un agent pathogène unique. On a trouvé, dans des formes cliniquement semblables de cette infection, des anaérobies divers et des associations microbiennes variées. Cependant, comme il s'agit le plus souvent de tumeurs sous-cutanées qui s'infectent rarement par les microbes anaérobies venant du dehors, le nombre des infections monomicrobiennes est beaucoup plus élevé que chez l'homme.

1) M. WEINBERG et M. MIHAILESCO, Cas de charbon symptomatique sans *B. chauvæi* ni *V. septique*, *C. R. Soc. de Biol.*, 99, p. 1635; *B. œdématis* et charbon symptomatique, *Idem*, p. 1709; *B. chauvæi* et la systématique des microbes anaérobies, *C. R. Soc. de Biol.*, 100, p. 233.

WEINBERG, DAVESNE, MIHAILESCO et SANCHEZ, Etude comparative du *B. chauvæi* et du *V. septique* par la réaction de fixation. *C. R. Soc. de Biol.*, 101, p. 907.

(2) H. HEMPLE HELLER, Etiology of acute gangrenous infections of animals. *The Journ. of Inf. Dis.*, 1920, p. 385-451.

(3) K. WAGENER, Die diagnose des Rauschbrandes. *Arch. f. wiss. und prakt. Tierheilkunde*, 1925, p. 72-179.

Nous ne donnerons dans ce mémoire que les indications bibliographiques des travaux non cités dans ces deux ouvrages et dans celui de WEINBERG et GINSBOURG (Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. Paris, 1927).

Cas à B. œdematiens : Le *B. œdematiens* a été isolé chez les blessés de guerre atteints de gangrène gazeuse. Weinberg et Séguin ont montré que cet anaérobie, dont la présence dans la flore des traumatoses était jusqu'alors insoupçonnée, était même plus fréquent que le V. septique : dans leur statistique, il se trouve dans 30 p. 100 des cas, alors que le V. septique est noté seulement dans 10 p. 100 des cas. Les premières observations qui signalent la présence du *B. œdematiens* dans les infections spontanées des animaux datent de 1925. Mejlo (1) a isolé cet anaérobie dans un cas de gangrène gazeuse du porc et Zanoli et Catino (2) dans la gangrène gazeuse du cheval ; dans ce dernier cas, le *B. œdematiens* était associé au bacille histolytique.

Mc Ewen (3) a signalé la présence de *B. œdematiens* dans un cas de charbon symptomatique du bœuf. Enfin, dans un travail tout récent, Scott (4) a mentionné 6 cas de la même infection, dans lesquels il a isolé cet anaérobie, seul (4 fois), associé au *B. perfringens* (1 fois) ou au *B. sporogenes* ou au *B. tertius* (1 fois). Cet auteur a retrouvé également le *B. œdematiens* dans le charbon symptomatique du mouton. Il y a deux ans, nous avons reçu d'Australie des microbes isolés dans trois cas de charbon symptomatique du mouton. Dans ces cas il s'agissait encore de *B. œdematiens*. Ce fait est d'autant plus intéressant qu'en Europe le charbon symptomatique du mouton est généralement causé par le V. septique. De plus, nous avons retrouvé la même espèce parmi les microbes isolés par un bactériologiste allemand dans deux cas de charbon symptomatique du bœuf. Enfin, dernièrement, nous avons retrouvé le *B. œdematiens* dans les muscles desséchés provenant d'un bœuf d'Ukraine atteint de charbon symptomatique. Ces muscles nous ont été envoyés par Ispolatoff, directeur de l'Institut de bactériologie vétérinaire de Dniepropetrovsk.

Il est donc évident que le *B. œdematiens* peut être l'agent causal unique du charbon symptomatique, aussi bien chez le bœuf que chez le mouton. Et il est très probable qu'un certain nombre d'anaérobies isolés dans le charbon symptomatique et

(1) MEJLO. *Zblat f. Bakteriöl.*, 95, 1925, p. 339.

(2) ZANOLI et CATINO. *C. R. S. de Biologie*, 92, 1925, p. 817.

(3) MC EWEN. *Journ. of Compar. Path. and Ther.*, 39, 1928, p. 253.

(4) J. P. SCOTT. *The Cornell Veterinarian*, Juillet, 1928.

classés comme *B. chauvœi*, parce que non neutralisés par le sérum anti-vibron septique, ne sont autres que le *B. œdematiens*. Ce fait est d'autant plus vraisemblable que des souches très virulentes de cet anaérobie produisent chez les animaux des lésions assez semblables (œdème hémorragique intense) à celles causées par le *V. septique*. Il serait donc intéressant de reviser toutes les souches classées comme vibron septique atypique ou *B. chauvœi* atypique. Il est bien probable qu'au moins un certain nombre d'entre elles appartiennent à l'espèce *œdematiens*.

Cas à B. perfringens : Zwick (1924) a isolé 2 fois le *B. perfringens* seul dans le charbon symptomatique du bœuf et une fois dans celui du mouton. Parmi les observations de Wagener (1923), nous trouvons deux cas de Charbon symptomatique à *B. perfringens* seul; trois autres cas semblables sont publiés par Karmann et Seifried (1923); Scott (1928) cite un cas où le *B. perfringens* était associé au *B. sporogenes*. Nous avons noté également deux cas dans le travail de Seeleman; mais ici il s'agit du Charbon du part qu'on ne peut guère considérer comme charbon symptomatique véritable.

L'existence du charbon symptomatique causé par le *B. perfringens*, seul ou associé à d'autres anaérobies peu ou pas pathogènes, est encore confirmée par quelques observations que nous allons résumer. Notre collègue, M. Ispolatoff, nous a envoyé des morceaux de muscles prélevés sur 4 bœufs de pâturage atteints de charbon symptomatique classique (tumeur œdémateuse et crépitante des tissus sous-cutané et musculaire, sans lésions apparentes de la peau adjacente, compliquée de septicémie aiguë mortelle). Nous avons été surpris de faire les constatations bactériologiques suivantes :

Dans les quatre cas, nous avons isolé le *B. perfringens*, une fois seul, une fois associé au *B. bifermentans*, une fois au *B. œdematiens*; enfin, dans le quatrième cas, nous avons isolé à la fois le *B. perfringens* et le *V. septique*. Pour vérifier ces constatations, nous avons prié M. Ispolatoff de nous envoyer les cultures obtenues par lui en partant des tissus frais. L'étude de ces cultures n'a fait que confirmer les constatations premières : elles renfermaient les microbes ou les mélanges des microbes que nous avons trouvés dans les muscles desséchés. Ainsi, le

B. perfringens, seul, ou associé à d'autres microbes anaérobies, autres que le *B. chauvæi* ou le *V. septique*, est capable de causer chez le bœuf le syndrome classique du charbon symptomatique. D'ailleurs, l'importance du *B. perfringens* dans l'étiologie et l'évolution de cette affection ressort encore avec plus d'évidence, si l'on tient compte des cas où il est associé au *B. chauvæi*, au vibrion septique ou bien au mélange de ces deux anaérobies. La plus grande fréquence de *B. perfringens* est signalée par Spiegel (13 p. 100), Wagener (18 p. 100) et Scott (10 p. 100) et par Warringholtz et Rassfeld.

Cas à V. septique : Il est établi actuellement que le *V. septique* authentique peut causer, chez le bœuf, un syndrome morbide qu'il est cliniquement impossible de distinguer de celui causé par le *B. chauvæi*. Des exemples nombreux en ont été trouvés. Nous renvoyons le lecteur au livre publié par l'un de nous avec B. Ginsbourg où sont résumés la plupart des cas de charbon symptomatique clinique dans lesquels le *V. septique* a été isolé, soit seul, soit associé à d'autres anaérobies (1).

*
* *

Ainsi, nos observations personnelles, jointes aux documents réunis dans la littérature, établissent d'une façon certaine que

(1) WEINBERG ET GINSBOURG, Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. Monographie de l'Institut Pasteur. Masson, éditeur. Paris, 1927.

Il faut ajouter, en plus des renseignements qu'on trouve dans ce livre (page 77), les renseignements suivants :

Schattenfroh et Grassberger avaient signalé en 1900 un cas de charbon symptomatique causé par un anaérobie butyrique (*B. perfringens* probablement).

Plus récemment, des statistiques importantes ont été publiées par Gerlach et Baumann (Untersuchungen über Gasödemfäule bei Rindern in Österreich in den Jahren 1926-1927. *Z. f. Infektionskr. der Haustiere*, 34, 1928, p. 153). Ces auteurs ont étudié, en 1926, quatre séries de cas : dans la première ils ont trouvé 94 fois le *B. chauvæi*, 26 fois le *V. septique* et 8 fois l'association de *B. chauvæi* et du *V. septique*; dans la deuxième série, qui comporte 82 cas, 60 fois le *B. chauvæi* et 22 fois le *V. septique*; dans la troisième série (20 cas), 16 fois le *B. chauvæi* et 4 fois le *B. chauvæi* + *V. septique*; enfin, la quatrième série comporte 7 muscles desséchés et 15 muscles frais où il n'a été trouvé que le *B. chauvæi*.

En 1927, les mêmes auteurs ont pu étudier 282 nouveaux cas, où ils ont trouvé 237 fois le *B. chauvæi* et 45 fois le *V. septique*. Dans 84 autres cas, l'infection était compliquée par des microbes associés qu'ils n'ont pas déterminés.

le charbon symptomatique a une pathogénie très variée et peut être causé par différents anaérobies ou par différentes associations de microbes anaérobies.

Mais il est incontestable que la plupart des cas de charbon symptomatique clinique observés chez le bœuf sont causés par un bacille qui a de nombreux caractères communs avec le vibrion septique, et qu'un grand nombre de bactériologistes avertis considèrent comme une espèce microbienne spéciale : le *Bacterium chauvœi*.

Les avis sur ce point sont, cependant, partagés. En effet, d'autres bactériologistes pensent, au contraire, que le V. septique et le *B. chauvœi* appartiennent à la même espèce microbienne. Ils se basent sur la neutralisation du pouvoir pathogène du *B. chauvœi* par le sérum anti-vibrion septique.

Possédant dans notre laboratoire un sérum anti-vibrion septique très actif, à la fois antitoxique et antimicrobien, nous avons d'abord cherché à vérifier ce fait et, dans ce but, nous avons étudié son action sur toutes les souches qui nous avaient été envoyées. Nous avons été amenés à éliminer 9 souches qui se sont montrées impures ou non pathogènes pour le cobaye; 6 autres, comme nous l'avons dit plus haut, ont été reconnues comme appartenant à l'espèce *œdematiens*. Enfin, dans quatre échantillons de poudre de muscle, nous n'avons trouvé que du *B. perfringens*, seul ou associé à d'autres microbes.

I. — CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES.

Parmi les caractères morphologiques du *B. chauvœi*, on a indiqué la grande fréquence de volumineuses clostridies, qu'on considère comme des formes involutives et qu'on observe surtout dans les milieux de culture liquides. Nous trouvons cependant, sur les 10 souches du premier groupe de notre tableau, qui appartiennent certainement à l'espèce V. septique, 7 souches qui présentent ces formes d'involution. Ce caractère n'est donc pas rigoureusement spécifique, d'autant plus qu'il manque quelquefois dans les caractères des souches de *B. chauvœi* ayant par ailleurs tous les caractères typiques assignés à cette espèce, comme le montre l'examen de notre tableau général.

L'aspect filamenteux de la surface du foie est un caractère plus stable, mais n'est pas non plus rigoureusement spécifique. Ainsi, nous trouvons dans le groupe 3 qui réunit toutes les souches agglutinées uniquement par les sérums anti-*chauvæi*, la souche n° 61, qui présente des filaments sur la surface du foie. D'autre part, des 10 souches du premier groupe (V. septique), 6 ont représenté, à la surface du foie, des éléments isolés.

II. — CARACTÈRES CULTURAUX.

Gélose profonde : Le *B. chauvæi* pousse très difficilement, très lentement dans la gélose glucosée, surtout dans la gélose glucosée à 2 p. 100. Il pousse un peu mieux dans la gélose glucosée à 2 p. 1.000.

Goss et Scott (1921), Uchimura (1921), Sobernheim (1922), Gerlach et Baumann (1928) ont obtenu un bon développement de ce microbe en gélose profonde glucosée additionnée de sérum. Pour Wolters et Dehmel (1), le *B. chauvæi* ne pousse dans la gélose profonde glucosée que lorsque ce milieu a été stérilisé avec précaution, deux fois pendant 30 minutes. Dans notre expérience, les *B. chauvæi*, présentant tous les autres caractères de cette espèce, n'ont pas poussé ou ont poussé très difficilement, en formant des colonies punctiformes, dans la gélose glucosée, même à 2 p. 1.000.

Lait Tarozzi à la viande : Theob. Smith, qui, dès 1890, a employé des milieux de culture additionnés de morceaux différents de tissus vivants, a également cultivé le *B. chauvæi* en lait, additionné de morceaux de viande. Il a constaté que, dans ces conditions, le *B. chauvæi*, tantôt digérait la caséine et formait une petite quantité de gaz, tantôt, au contraire, coagulait le lait sans le digérer. Rottgardt (2), après Ruppert, a proposé de différencier le *B. chauvæi* du V. septique par les caractères de ces anaérobies en lait Tarozzi à la viande.

Ce milieu est préparé de la façon suivante ; on fait bouillir de petits morceaux de viande (2-5 centimètres) dans l'eau de robinet, en changeant l'eau après chaque ébullition. On place

(1) WOLTERS et DEHMEI. *Centralblatt für Bakteriologie*, 108, 1928, p. 264.

(2) ROTTGARDT. *Deutsche tierärztl. Woch.*, 34, 1926, p. 353.

dans chaque tube de lait cru (deux fois écrémé) un morceau de viande ainsi préparé et on stérilise 15 minutes à 108° C.

Dans ce lait à la viande, le *V. septique* forme en trente à quarante heures un caillot spongieux plongé dans un liquide clair et qui se désagrège en petits morceaux, tandis que le *B. chauvæi* forme un bloc mou, non spongieux, adhérant au tube et surmonté par une petite quantité de petit-lait.

Karmann (1) a étudié par ce procédé 28 souches de *B. chauvæi* et 15 souches de *V. septique*; 4 souches de *V. septique* ont coagulé le lait Tarozi en douze heures; les 11 autres en vingt-quatre heures. Une seule souche de *B. chauvæi* a coagulé le lait en trente-six heures; les autres en deux jours et demi et dix-huit jours. Le bacille du charbon symptomatique coagule le lait en un bloc mou non spongieux surmonté d'une faible quantité de petit-lait. D'après Karmann, le lait Tarozi proposé par Rottgardt peut servir à la différenciation du *B. chauvæi* et du *V. septique*.

D'après Wolters et Dehmel (1928), le *B. chauvæi* coagule le lait Tarozi en sept à quarante jours sans désagrégation du caillot, tandis que le caillot formé par le *V. septique* se désagrège assez rapidement en vingt-quatre à quarante-huit heures, au maximum en quatre jours.

Enfin, pour Gerlach et Baumann (1928), le lait Tarozi donnerait des renseignements moins précis que la gélose profonde glucosée et la gélose sérum.

Nous avons étudié par cette méthode non seulement toutes les souches qui nous ont été envoyées, mais encore les 25 souches différentes de *V. septique* que nous possédions. Notre expérience montre que ce procédé de différenciation n'est pas à l'abri de toute critique, étant donné que les souches authentiques de *V. septique* coagulent le lait quelquefois très rapidement, en un bloc typique pour le *B. chauvæi*, et que, d'autre part, certaines souches de *B. chauvæi* ensemencées dans le même lait donnent une coagulation atypique, dont l'aspect est difficilement différenciable de celui présenté par le *V. septique*. Dans notre statistique, 18 fois le lait a présenté la coagulation typique en vingt-quatre heures; 14 fois en quarante-huit heures;

(1) KARMANN. *Z. f. infektion. der Haustiere*, 31, 1927, p. 226.

4 fois en trois jours ; 2 fois en cinq jours ; 1 fois au bout de six jours et une fois seulement au bout de quinze jours. Nous avons constaté quelques coagulations atypiques, 1 fois même dans le groupe ne comptant que des souches fortement agglutinées par les sérums anti-*chauvœi*.

Le lait Tarozzi à la viande, tout en donnant souvent des indications utiles, ne représente pas non plus un milieu de différenciation absolument certain.

Milieu à la bouillie de cerveau : Nous avons préparé ce milieu d'après les indications de Scott.

Nous n'avons qu'à souscrire aux conclusions de nos prédécesseurs : aucune souche de *V. septique* ni de *B. chauvœi*, non contaminée par le *B. sporogenes* ou un autre anaérobie protéolytique, renoircit ce milieu.

II. — Fermentation des hydrates de carbone.

On a publié un grand nombre de recherches contradictoires sur la fermentation des hydrates de carbone par le *B. chauvœi*. De toutes ces recherches, il faut surtout retenir celles de Scott (1926), de Zeissler et Rassfeld (1928-1929) et de Jungheer (1928), pour lesquels le *V. septique* attaque la salicine et n'attaque pas la saccharose, alors que, par contre, le *B. chauvœi* n'attaque pas la salicine et fait fermenter la saccharose.

Nous avons étudié toutes les souches en notre possession au point de vue de leur fermentation des 4 hydrates de carbone : salicine, saccharose, lactose et glycérine. Nous avons fait deux séries d'expériences ; dans la première, nous avons utilisé le bouillon au foie préparé d'après la formule de Scott (1) : décoction de foie, 1 litre ; peptone, 2 p. 100 ; sel, 0,5 p. 100 ; sulfate ferrique, 1 p. 1.000 ; citrate de soude, 1 p. 100 ; sulfate de magnésie, 1 p. 1.000 ; $pH = 7,2$.

Ce milieu est ensemencé avec le *B. perfringens* et laissé à l'étuve pendant vingt-quatre heures. La culture obtenue au bout de ce temps est stérilisée, filtrée sur coton ; son pH est

(1) J. P. Scott, The etiology of blackleg and methods of differentiating *Clostridium chauvœi* from other anaerobic organisms found in cases of blackleg. *The Cornell Veterinarian*, juillet 1928.

ajusté à 7,2. Les tubes sont recouverts d'une couche de vaseline-paraffine (deux parties de vaseline pour une partie de paraffine) et stérilisés. Dans nos expériences, nous centrifugions les cultures après leur filtration sur coton, ce qui nous permettait de nous débarrasser plus facilement de corps microbiens de *B. perfringens*.

Dans la deuxième série, nous avons employé le bouillon que nous préparons dans notre laboratoire (produit de la digestion du foie et de la viande de bœuf), additionné de 1 p. 100 d'hydrate de carbone. On régénérât le milieu de culture et on ajoutait dans chaque tube une quantité correspondante d'hydrate de carbone préalablement stérilisé. On plaçait à l'étuve pendant trois ou quatre jours les tubesensemencés, et aussi des tubes sans sucres comme témoins.

Cette dernière précaution a été utile, car, comme le montre le tableau général, le tube témoin a été souvent plus ou moins attaqué.

Les tubes étaientensemencés avec une même quantité d'une culture de vingt-quatre heures.

La fermentation des hydrates de carbone était évaluée en comparant le pH de milieuxensemencés avec celui de milieux témoins nonensemencés. Pour cette détermination, nous avons employé le procédé colorimétrique (boîte de Poulenc), en utilisant comme indicateurs le rouge de phénol pour un pH supérieur à 7, le bleu de bromo-thymol pour un pH compris entre 6 et 7, et le rouge de méthyl pour un pH au-dessus de 6. Avant de procéder à la détermination du pH, on appréciait l'acidité ou l'alcalinité du tube de culture, avec ou sans sucre, par la teinture de tournesol, ce qui facilitait le choix de l'indicateur convenable.

L'examen du tableau II (p. 1458), qui résume les résultats de nos recherches, montre que, si la règle établie par nos prédécesseurs est, en général, exacte, elle compte de nombreuses exceptions.

Et tout d'abord, l'étude des propriétés fermentaires de 25 souches authentiques de *V. septique* nous a apporté les renseignements suivants (1) : sur 24 souches, 20 seulement ont

(1) Nous tirons ces renseignements d'un tableau qui résume nos recherches comparatives sur le *V. septique* et que nous n'avons pu insérer dans ce travail à cause des difficultés de reproduction.

fait fermenter la salicine; quant à la saccharose, 16 fois elle est restée intacte, mais 9 fois elle a été nettement attaquée. Pour 4 souches où la saccharose a été fortement attaquée, nous avons trouvé dans les cultures de trois jours les chiffres suivants : pH 4,4; 4,8; 4,8; 5,4, alors que les témoins correspondants marquaient 7,2; 7,2; 7,2; 6,8.

Nous avons constaté la même irrégularité dans l'attaque de ces deux ferments dans notre étude des microbes isolés chez les animaux atteints de charbon symptomatique. Pour s'en convaincre, il suffit d'examiner les chiffres obtenus par l'examen des propriétés fermentaires des souches du groupe I, les plus rapprochées de l'espèce *V. septique* et ceux obtenus pour les souches du groupe III, qui comprend les bacilles agglutinés uniquement par les trois sérums agglutinants anti-*chauvæi*.

Parmi les 10 souches du groupe I qui correspondent à l'espèce *V. septique* et qui, par conséquent, devraient toutes attaquer la salicine et laisser intacte la saccharose, nous en trouvons 5 qui ne font pas fermenter la salicine; l'action fermentaire des deux autres est très faible.

Il en est de même pour la saccharose : sur 10 souches, 4 restent sans action, 2 attaquent faiblement et 4 autres fortement cet hydrate de carbone.

Des renseignements aussi contradictoires sont également obtenus par l'étude des souches qui se rapprochent le plus du type classique du *B. chauvæi* (groupe III). On y trouve 4 souches qui font fermenter la salicine et 2 qui n'attaquent pas la saccharose.

Le lactose est presque toujours attaqué aussi bien par le *V. septique* que par le *B. chauvæi*. Sur 25 souches témoins de *V. septique*, une seule n'a pas attaqué le lactose et une seule, également, a attaqué la glycérine (pH 6,2 contre 7,4 du tube témoin). Parmi les souches, qui nous ont été envoyées comme *B. chauvæi*, nous en avons trouvé qui ont fait fermenter d'une façon très nette la glycérine : une a donné le pH 6 contre le pH 7 du tube témoin; une autre le pH 5,5 contre 6,2. Toutes les autres n'ont pas du tout attaqué ou attaqué à peine cet hydrate de carbone.

Les faits que nous avons constatés au cours de l'étude des caractères biochimiques du *V. septique* et du *B. chauvæi* ne

nous étonnent nullement : chaque fois qu'on a l'occasion d'examiner un grand nombre de souches d'une même espèce microbienne, on en trouve toujours qui échappent, quant à leurs propriétés fermentaires, à la règle générale.

III. — Epreuve d'agglutination.

Les premières recherches sur l'agglutination croisée du *B. chauvœi* et du *V. septique* ont été faites par Leclainche et Vallée (1900). Ces savants ont préparé un sérum anti-vibron septique et un sérum anti-*B. chauvœi*, qui agglutinaient la souche homologue à 1 p. 30.000 et la souche hétérologue à 1 p. 10. Dans un travail récent (1924), ces mêmes auteurs admettent que le *V. septique*, comme le *B. chauvœi*, peut être agglutiné à 1 p. 50 par le sérum hétérologue. Leurs expériences sont en faveur de la spécificité de chacune de ces deux espèces microbiennes. Ces résultats ont été confirmés depuis par un grand nombre de bactériologistes.

Ainsi, Wulff (1911) a préparé un sérum anti-*chauvœi* agglutinant à 1 p. 20.000 la souche homologue, alors que la même souche est agglutinée seulement à 1 p. 80 par le sérum anti-vibron septique.

Detre (1911) a préparé sur le cheval un sérum anti-*chauvœi*, en employant comme antigène une culture en bouillon de foie. Après cinq mois d'injections intraveineuses, le cheval a donné un sérum agglutinant, le *B. chauvœi* à 1 p. 4.000 et le *V. septique* à 1 p. 10 seulement.

Les données de Leclainche et Vallée ont été également confirmées par Markoff (1911) et par Grosso (1911-1913) ; 6 souches de *V. septique* étudiées par ce dernier ont été agglutinées seulement par le sérum anti-*v. septique* et à aucun taux par un sérum anti-*chauvœi* préparé avec une souche de Leclainche. D'autre part, dans une expérience d'agglutination croisée, le sérum anti-*v. septique* a agglutiné la souche homologue à 1 p. 20.000 et le *B. chauvœi* à 1 p. 60, 1 p. 60 et 1 p. 140, et *vice versa* ; le sérum anti-*chauvœi* a agglutiné la souche homologue à 1 p. 200 et le *V. septique* à 1 p. 60, 1 p. 100 et 1 p. 140.

Les 7 souches de charbon symptomatique étudiées par Grosso ont toutes été agglutinées seulement par le sérum anti-*chauvæi*. D'après l'auteur, on peut augmenter l'agglutinabilité d'une souche microbienne par passage sur cobaye et isolement par hémoculture. Grosso a également étudié 3 souches isolées dans des cas de Bradsot du mouton. Ces souches ont été agglutinées à 1 p. 1.000 et à 1 p. 5.000 par le sérum anti-vibron septique et nullement par le sérum anti-charbon symptomatique.

Mc Ewen (1) a étudié 6 souches de *B. chauvæi*, qui ont toutes été agglutinées à 1 p. 3.200 et à 1 p. 6.400 par le sérum anti-*chauvæi*, et à aucun taux par le sérum anti-v. septique.

Pour Rotlgardt (2), l'épreuve de l'agglutination permet également de différencier le *B. chauvæi* du V. septique. Il en est de même pour Gins et Kemal Hussein (3); leurs 7 souches de *B. chauvæi* ont été agglutinées à 1 p. 1.600 par le sérum anti-*chauvæi*, qui n'a exercé aucune action sur 10 souches de V. septique.

A côté de ces données qui concordent complètement avec les résultats des premières recherches de Leclainche et Vallée, nous devons citer quelques auteurs qui ont obtenu des résultats différents :

Pour Kojima (1923) et pour Zeller (1925), les souches de *B. chauvæi* donnent lieu à des observations paradoxales. Ainsi, le sérum normal a donné une agglutination positive à 1 p. 800, même taux qu'un sérum anti-*chauvæi*, et les mêmes souches de *B. chauvæi* ont été agglutinées par le sérum anti-vibron septique à 1 p. 200 et 1 p. 500.

Pour Wagener (1925), l'épreuve de l'agglutination est incertaine. Dans les expériences de Scott (1926), les souches de V. septique ou de *B. chauvæi* agglutinées à un taux élevé avec le sérum homologue ont été au même taux avec un sérum anti-*chauvæi* hétérologue. Par exemple, une souche de V. septique (souche 2) est agglutinée par le sérum homologue à 1 p. 960 et par un sérum anti-v. septique hétérologue à 1 p. 40. La même souche est agglutinée par 3 sérums anti-

(1) MC EWEN. *Journ. of compar. Path. and Ther.*, 39, 1926, p. 253.

(2) ROTTGARDT. *Revista de Medicina veterinaria*, 9, 1927, p. 97-114.

(3) GINS et KEMAL HUSSEIN. *Centralblatt für Bakt.*, 107, 1928, p. 91.

chauvæi à 1 p. 40 et 1 p. 80. L'auteur, en se basant sur ces résultats, pense à l'existence de souches intermédiaires entre le *B. chauvæi* et le *V. septique*.

Enfin, mentionnons le récent travail de Wolters et Dehmel (1928) qui ont étudié 32 souches de b. du ch. symptomatique et 46 souches de *V. septique*. Ils ont obtenu les résultats suivants : 41 souches sur 32 de *B. chauvæi* ont été agglutinées à 1 p. 100 par le sérum anti-*v. septique*; par contre, 8 souches de *V. septique* ont été agglutinées à 1 p. 100 par le sérum anti-*chauvæi*, 3 à 1 p. 1.600, 3 à 1 p. 2.000, 1 à 1 p. 3.200, et 1 à 1 p. 4.000.

En présence de ces résultats contradictoires, nous avons pensé qu'il serait utile de préciser la valeur de l'épreuve de l'agglutination pour l'identification du *B. chauvæi*, en faisant porter nos recherches comparatives sur un grand nombre de souches de *B. chauvæi* et de *V. septique* provenant de pays différents.

Ces recherches, faites en collaboration avec Davesne et Sanchez, ont été facilitées par les expériences antérieures de Davesne (1), qui, ayant étudié les types sérologiques du *V. septique*, avait une provision de sérums agglutinants correspondant à chacun des six types décrits. Nous avons donc pu étudier nos souches de b. du ch. symptomatique, non seulement avec les différents sérums anti-*chauvæi*, mais également avec les sérums anti-*v. septique* correspondant à chaque type sérologique de cette espèce.

Tous nos sérums anti-*chauvæi* ou anti-*v. septique* ont été préparés sur le lapin par injections intraveineuses de microbes chauffés (de 1/2 à 3 ou 6 cent. cubes), pratiquées à quelques jours d'intervalle. Faisons remarquer à ce propos que le sérum normal de lapin agglutine quelquefois (1 fois sur 40) le *V. septique* et le b. du charbon symptomatique (2 fois sur 22), et à des taux très bas (1 p. 25 à 1 p. 50).

Les sérums agglutinants anti-*chauvæi* ont été préparés avec 3 souches différentes, présentant les caractères morphologiques et culturaux de cette espèce (*B. chauvæi* 8, *B. chauvæi* 53 et *B. chauvæi* 62). Les sérums anti-8 et anti-53 agglutinent la souche homologue de 1 p. 5.000 à 1 p. 10.000. Les 6 sérums anti-*v. septique*, préparés avec les différents types sérologiques de

(1) J. DAVESNE. *C. R. Soc. de Biol.*, 99, 1928, p. 763.

cette espèce, agglutinaient les souches homologues à 1 p. 10.000, 1 p. 10.000, 1 p. 15.000, 1 p. 5.000, 1 p. 5.000, 1 p. 15.000.

Nous avons réuni les résultats de nos expériences d'agglutination croisée dans le tableau II. L'examen de ce tableau nous permet de faire les constatations suivantes : des 49 souches sur lesquelles ont porté nos recherches, il faut en éliminer 9 qui auto-agglutinent très rapidement et ne permettent pas de juger de l'action du sérum agglutinant : ce sont les souches 16, 17, 18, 19, 26, 39, 58, 59, 66. 10 autres souches (2, 3, 4, 7, 14, 25, 35, 36, 60, 65) n'ont été agglutinées que par les sérums anti-vibron septique : la souche 3 à 1 p. 1.000 par le sérum du type II, la souche 14 à 1 p. 1.000 par le sérum du type I et à 1 p. 500 par le sérum du type II, la souche 25 à 1 p. 500 par les sérums du type II et du type III, la souche 60 à 1 p. 2.000 par le sérum du type I et à 1 p. 1.000 par le sérum du type II ; les autres souches n'ont été agglutinées que très faiblement : à 1 p. 25, 1 p. 50 par différents sérums après quatre heures d'étuve.

Il est donc évident que les 4 premières de ces 10 souches appartiennent à l'espèce vibron septique, et ont été identifiées à tort comme *B. chauvœi*. Remarquons que, sur ces 4 souches, 3 (3, 14 et 60) présentent des filaments sur la surface du foie du cobaye ; la souche 25 ne montre dans le péritoine du cobaye que des éléments isolés.

Les 8 souches 6, 11, 34, 37, 53, 55, 61 et 62 sont agglutinées uniquement par les 3 sérums anti-*chauvœi*, les 6 premières à 1 p. 15.000, c'est-à-dire à peu près au même taux que les souches homologues, les deux dernières à 1 p. 3.000.

Des 22 souches restantes, 21 ont été agglutinées aussi bien par le sérum anti-*chauvœi* que par le sérum anti-vibron septique. 11 souches agglutinées fortement par les sérums anti-*chauvœi* (9 à 1 p. 5.000, 1 seule à 1 p. 3.000, une autre à 1 p. 1.000 par le sérum anti-*chauvœi* 53 et à 1 p. 500 par le sérum anti-*chauvœi* 62), ont été faiblement agglutinées à 1 p. 25, à 1 p. 50 après quatre heures d'étuve par les sérums anti-v. septique. Comme le sérum de lapin neuf agglutine parfois le V. septique à ce taux, nous ne tiendrons pas compte de ces taux d'agglutination peu élevés. Nous devons donc joindre ces 11 souches au groupe des souches agglutinées uniquement par le sérum anti-*chauvœi* dont le nombre s'élève ainsi à 19.

Il reste 10 souches agglutinées à la fois par les sérums anti-*chauvœi* de 1 p. 1.500 à 4 p. 5.000 et par les sérums anti-v. septique de 1 p. 100 à 4 p. 500 (souche 13 à 4 p. 300 par les sérums anti-v. septique des types II et IV; souche 20 à 4 p. 500 par le sérum du type II; souche 24 à 4 p. 500 par le sérum du type III; souche 33 à 4 p. 500 par le sérum du type I; souche 41 à 4 p. 100 par le sérum du type II; souche 42 à 4 p. 200 par le sérum du type I; souche 43 à 4 p. 100 par le sérum du type III; souche 46 à 4 p. 100 par le sérum du type I; souche 63 à 4 p. 200 par le sérum du type III et la souche 64 à 4 p. 200 par le sérum du type IV).

Ajoutons que la souche 9 n'a été agglutinée, ni par les sérums anti-*chauvœi*, ni par aucun des sérums anti-v. septique.

Il est évident que cette souche représente un type sérologique spécial du *B. chauvœi*, ce qui s'oppose à la conception de quelques auteurs et en particulier de Zeissler et Rassfeld (1928), pour lesquels il n'existe qu'une race sérologique du *B. chauvœi*.

Dans une autre série d'expériences, nous avons étudié 25 souches différentes de *V. septique*, provenant de France et de l'Etranger, avec les 3 sérums agglutinants anti-*chauvœi*. Aucune de nos souches de *V. septique* n'a été agglutinée, même à 4 p. 50, par l'un de ces 3 sérums. Cependant, nous avons vu plus haut qu'un certain nombre de *B. chauvœi* ont été agglutinés, quelquefois même à des taux élevés, au moins par un des 6 sérums anti-v. septique correspondant aux 6 types sérologiques différents de ces 25 souches étudiées. Ce fait n'est pas pour nous étonner. Les recherches de Miss Howard (1) et de J. Davesne (2), exécutées dans notre laboratoire sur les races sérologiques du *B. perfringens* et du *V. septique*, ont déjà mis en évidence des faits analogues.

Nous devons conclure de nos expériences d'agglutination croisée du *B. chauvœi* et du *V. septique* qu'il existe incontestablement des souches de *B. chauvœi* présentant tous les caractères morphologiques, culturels et pathogènes, assignés à cette espèce, qui sont nettement agglutinées à un taux élevé

(1) Miss A. HOWARD, Races sérologiques du *B. perfringens*. Ces Annales, 1928, p. 1403-1419.

(2) *Loco citato*.

(1 p. 100 à 1 p. 2.000) par les sérums préparés sur lapin avec des souches classiques de V. septique.

Ainsi, parmi les souches de Ch. symptomatique de diverses provenances, nous avons trouvé :

1° Des souches agglutinées uniquement par le sérum anti-*chauvœi*;

2° Des souches agglutinées uniquement par le sérum anti-v. septique;

3° Des souches agglutinées fortement par le sérum anti-*chauvœi* et très légèrement (à 1 p. 25 à 1 p. 50) par le sérum anti-v. septique, et enfin

4° Des souches agglutinées fortement par le sérum anti-*chauvœi* et d'une façon marquée par le sérum anti-v. septique (1 p. 100 à 1 p. 500).

IV. — Essais de diagnostic différentiel par la réaction de fixation du complément.

Avant de résumer les résultats de nos recherches, nous devons rappeler quelques tentatives antérieures d'application de la réaction de fixation au diagnostic différentiel de microbes anaérobies. Ces essais ont été, en général, négatifs. Ainsi, Wulff (1900) et Grosso (1913) ont obtenu, avec le sérum anti-*chauvœi*, et même avec le sérum normal, des réactions positives, non seulement en présence d'antigènes homologues, mais aussi avec le B. de l'œdème malin et d'autres microbes de la gangrène gazeuse. Dans les expériences de Grosso, le sérum anti-v. septique a fixé l'alexine en présence d'une souche de bacille tétanique. Bonhoff (1917) a constaté que si avec le sérum anti-v. septique ou anti-b. de Fraenkel on obtient des fixations de complément positives avec des antigènes hétérologues, ces dernières ne s'obtiennent qu'avec une quantité de sérum toujours plus grande. Ainsi, son sérum anti-Fraenkel neutralise le microbe homologue à la dose de 0,001 c. c. alors qu'il faut prendre au moins 0,05 c. c. du même sérum pour obtenir une réaction de fixation positive avec le bacille de l'œdème malin. Il en fut de même dans ses expériences pratiquées avec le sérum anti-œdème malin et les antigènes pré-

parés avec le b. de l'œdème malin et le bacille de Fraenkel. Des constatations analogues ont été faites par Gaetgens (1918). Weinberg et Séguin (1918), dans leur *Traité de la gangrène gazeuse* (4), mentionnent avoir obtenu des fixations positives avec le sérum anti-*ordematiens*, non seulement avec les différentes souches de cette espèce, mais aussi avec le *B. perfringens*, le vibrion septique, etc. Plus récemment, Todorovitch (1922) n'a trouvé que des quantités faibles de sensibilisatrices dans les six sérums anti-*chauvœi* qu'il a étudiés.

Enfin, tout dernièrement cette question a été reprise par deux de nos collaborateurs, J. Davesne et C. Sanchez (1), qui ont fait porter leurs recherches sur 25 souches de provenances diverses de *V. septique*. Toutes ces souches, bien qu'appartenant à six types sérologiques différents, ont donné une réaction de fixation très nette avec un même sérum anti-*v. septique* préparé sur lapin par des injections de microbes lavés d'une même souche microbienne. Le même sérum, utilisé à la même dilution (1/200), donnait une réaction négative avec des antigènes hétérologues.

Nous verrons plus bas comment on doit expliquer des résultats en apparence contradictoires obtenus par les bactériologistes que nous venons de citer.

Retenons pour l'instant ces recherches de Davesne et Sanchez qui nous ont incités à répéter, dans de nouvelles conditions, la réaction de fixation croisée avec le sérum anti-*v. septique* et le sérum anti-*chauvœi* d'une part et les antigènes microbiens de *V. septique* et de *B. chauvœi*, d'autre part. Ces expériences ont été exécutées en collaboration avec J. Davesne et C. Sanchez (2).

Au cours de ces recherches, nous avons utilisé les éléments suivants : antigènes microbiens (provenant de cultures de *V. septique* ou de *B. chauvœi*), sérums sensibilisants, alexine de cobaye, sérum hémolytique, globules rouges de mouton.

Antigènes. Les cultures de *V. septique* centrifugées, reprises par l'eau physiologique, puis chauffées 1 heure à 60°, fournissent pour la réaction un bon antigène, qui peut, dans la plupart des

(1) J. DAVESNE et C. SANCHEZ. *C. R. Soc. de Biol.*, 101, 1929, p. 30.

(2) M. WEINBERG, J. DAVESNE, M. MIHAILESCO et C. SANCHEZ. *C. R. Soc. de Biol.*, 101, 1929, p. 907.

cas, être employé à la dose de 0 c. c. 3. Toutefois, il est nécessaire d'employer ces antigènes très fraîchement préparés. Leur pouvoir anticomplémentaire n'est pas stable, et croît, en effet, comme l'a signalé Urbain pour d'autres espèces microbiennes, dans les jours qui suivent. Une première série d'expériences a été faite avec cet antigène. Dans une seconde, nous avons préféré l'emploi d'antigènes plus stables, à l'alcool-éther, obtenus par la technique de M. Nicolle et employés par Urbain dans la pratique de la réaction de fixation.

Ce second mode de préparation nécessite des cultures plus abondantes et convient moins bien pour l'obtention d'antigènes de *B. chauvæi*, car ce microbe se développe mal dans des grands tubes de bouillon.

Les sérums sensibilisants anti-v. septique et anti-*chauvæi* avaient été préparés sur lapin, par injections de doses croissantes d'émulsions microbiennes provenant de cultures centrifugées, reprises par l'eau physiologique et chauffées une heure à 60°. Le sérum hémolytique a été employé à raison de quatre doses minima actives pour rendre les réactions plus nettes.

Résultats. — Dans une première série de recherches, nous avons pratiqué la réaction de fixation en utilisant un sérum anti-v. septique riche en sensibilisatrices (sérum agglutinant de type IV, qui ne donne pas de coagglutinines) et des antigènes provenant de diverses souches de *B. chauvæi*. 50 souches de cette espèce anaérobie ont été ainsi étudiées; elles ont toutes donné des réactions positives, le sérum anti-v. septique, dilué à 1 p. 100, fixant à la dose de 0 c. c. 2 en présence de ces antigènes, 2, 3, 4, 5, et quelques 6 unités minima d'alexine.

Dans l'ensemble, le sérum anti-v. septique s'est montré légèrement moins actif en présence des antigènes de *B. chauvæi* que des antigènes de *V. septique*.

Dans une seconde série de recherches, nous avons utilisé des sérums sensibilisants anti-*chauvæi* et diverses souches de *V. septique*. Les réactions ont été positives: les sérums dilués à 1 p. 100 et parfois à 1 p. 200 ont dévié 3 doses minima d'alexine.

Enfin, les antigènes provenant de *B. chauvæi* étudiés avec les sérums anti-*chauvæi* ont donné également des réactions positives, à des taux variables suivant l'activité des 3 sérums employés, mais en général à 1 p. 100-1 p. 200.

Il ressort d'un travail fait dans notre laboratoire et dont les résultats seront publiés prochainement, qu'il existe des types agglutinants de *B. chauvœi*. Or, il est impossible de différencier ces types par la réaction de fixation.

Bien plus, nous avons vu des antigènes de *V. septique* donner, en présence d'un sérum anti-*chauvœi*, des réactions nettement positives que celles qu'on obtient avec certaines souches de *B. chauvœi*.

Nous avons indiqué dans le tableau ci-dessus quelques-uns de ces résultats obtenus dans la deuxième série d'expériences pratiquées avec un sérum anti-*v. septique*, différents sérums anti-*chauvœi* et des antigènes préparés avec les *B. chauvœi* et les *V. septiques* appartenant aux différents types sérologiques. Dans ces réactions, des doses fixes d'antigène et d'alexine ont été mises en présence de sérum à des taux de dilution différents : antigène : 0 c. c. 3 ; alexine : 0 c. c. 3 (représentant 3 doses minima actives) ; sérum : 0 c. c. 2 (dilué à 1/10, 1/20, 1/50, 1/100 et à 1/200) ; eau physiologique : 0 c. c. 4.

Ce tableau montre, entre autres choses, que les *B. chauvœi* 53 et 70 ont donné une réaction de fixation positive avec le sérum anti-*chauvœi* et le sérum anti-*v. septique*, dilués tous les deux au même taux. Et, d'autre part, que le sérum anti-*v. septique* fixe, à la dilution à 1/100, en présence du *B. chauvœi* 42, alors que le sérum anti-*chauvœi* 53 ne donne le même résultat qu'à la dilution à 1/50.

Nous avons également étudié l'activité de nos sérums vis-à-vis d'antigènes constitués par des émulsions de *B. histolytique*, de *B. œdematiens*, de *B. sporogenes*. Même avec le sérum pur, les réactions ont été négatives. Par contre, avec un antigène provenant d'une culture de *B. perfringens*, nous avons obtenu une réaction positive avec le sérum pur, mais négative avec le sérum dilué à 1 p. 10.

Ce fait est dû probablement à l'existence de sensibilisatrices spontanées anti-*B. perfringens* dans le sérum de lapin.

Signalons, en effet, le récent travail (paru après la remise à l'impression de ce mémoire) de nos collaborateurs Davesne et Sanchez (1) qui ont montré l'existence de sensibilisatrices

(1) J. DAVESNE et SANCHEZ. *C. R. Soc. de Biol.*, 101, 1929, p. 1047.

antimicrobiennes dans le sérum de lapin neuf; en général, ces sensibilisatrices ne sont mises en évidence qu'avec le sérum pur. Ces nouveaux faits expliquent pourquoi nous avons obtenu, rarement il est vrai, des réactions légèrement positives avec le sérum anti-v. septique non dilué et des antigènes hétérologues, comme, par exemple, avec le *B. perfringens*.

Conclusions. — En présence d'un sérum sensibilisant anti-v. septique, des antigènes de *B. chauvæi* donnent des réactions de fixation positives, comme, en présence d'un sérum sensibilisant anti-*chauvæi*, des antigènes anti-v. septique donnent des réactions de fixation positives. Bien qu'en général, un antigène V. septique ou *chauvæi* donne en présence du sérum homologue une fixation plus accusée, on peut voir un sérum anti-v. septique ou anti-*chauvæi* dévier une plus grande quantité d'alexine en présence d'un antigène hétérologue.

Il est impossible de distinguer, par la réaction de fixation, le *B. chauvæi* du V. septique. Cette réaction n'est positive, pourvu qu'on emploie le sérum à un taux de dilution suffisant, qu'en présence d'antigènes provenant des cultures de ces deux germes, et apporte un nouveau caractère commun à l'évidente parenté qui unit le *B. chauvæi* au vibron septique.

V. — Épreuve de la neutralisation du pouvoir infectieux du « *B. chauvæi* » par un sérum anti-vibron septique.

Le *B. chauvæi* étant un microbe pathogène, il paraissait facile d'établir son identité, et de le séparer éventuellement du V. septique par l'épreuve de la neutralisation croisée pratiquée avec le sérum anti-vibron septique et le sérum anti-*chauvæi*, ou encore par la résistance opposée par les animaux vaccinés contre un de ces deux germes, à l'injection d'une dose mortelle de culture hétérologue.

Cependant, ces épreuves, si simples qu'elles paraissent, ont donné des résultats tout à fait contradictoires aux différents expérimentateurs.

Ainsi, dès 1888, E. Roux, qui, le premier, est arrivé à vacciner le cobaye contre le *B. chauvæi* avec les cultures stérilisées à 113°, ou bien avec le filtrat de cultures sur porcelaine, a con-

staté que les cobayes vaccinés contre la septicémie (V. septique) succombent au charbon symptomatique, mais que le cobaye rendu réfractaire au charbon symptomatique résiste souvent à l'inoculation du V. septique.

Un élève de Roux, Duenschmann, a pu vacciner l'animal contre le charbon symptomatique avec la sérosité filtrée provenant des animaux morts de cette infection. Dans ses expériences, il a confirmé le fait observé par Roux et conclu que le cobaye et le lapin vaccinés contre le charbon symptomatique restent réfractaires à l'inoculation du V. septique et, de plus, que le sérum des animaux vaccinés contre le charbon symptomatique neutralise le virus septique à la dose de 1 cent. cube de sérum pour 0,1 de sang septique, tout en étant moins actif vis-à-vis du vibrion septique que du charbon symptomatique.

Les expériences de Duenschmann ne sont pas à l'abri de toute critique, comme l'avaient déjà fait remarquer Leclainche et Vallée.

La souche utilisée par Duenschmann provenait de la poudre virulente envoyée par Arloing; elle présentait des filaments très longs dans le liquide péritonéal. Son origine est donc suspecte, d'autant plus que nous savons maintenant que des cas cliniques de charbon symptomatique peuvent être causés par des V. septiques authentiques. Cependant, nous avons vu plus haut que si l'on peut rencontrer quelquefois des V. septiques qui se présentent sur la surface du foie sous forme d'éléments isolés, on trouve également des *B. chauvæi* à forme filamenteuse dans le péritoine du cobaye.

La thèse de Roux a été surtout développée en 1915 par MM. Nicolle, E. Cesari et M^{lle} Raphaël. Ces auteurs ont étudié 6 souches de *B. chauvæi* (3 souches isolées par les auteurs de tumeurs bovines envoyées par Piettre, 1 souche porcine, isolée par Jouan, 2 souches isolées par Vallée), et le vaccin anti-charbon symptomatique de Leclainche et Vallée. Après une étude approfondie et comparative de ces souches, ils n'ont trouvé aucun caractère permettant de différencier le *B. chauvæi* du V. septique. La vaccination obtenue par 3 à 5 injections sous-cutanées de 2 cent. cubes de toxine filtrée du V. septique a rendu le cobaye réfractaire aussi bien à la toxine du V. septique qu'à celle du *B. chauvæi*. Les animaux éprouvés

par voie intraveineuse n'ont manifesté aucun trouble. Le sérum des animaux immunisés avec la toxine d'un de ces microbes a montré des propriétés préventives et un pouvoir anti-infectieux vis-à-vis de ces 2 anaérobies.

Il faut encore citer les expériences plus récentes de Ivanic (1923), qui a étudié l'action du sérum anti-v. septique (de l'Institut sérothérapique de Vienne) sur 8 souches de *B. chauvœi*, dont 5 appartenaient probablement à l'espèce V. septique (d'après la description donnée par l'auteur), et 3 seulement au *B. chauvœi*. Il a constaté que le sérum anti-v. septique exerce une action préventive et neutralisante vis-à-vis de la culture du *B. chauvœi*, mais n'agit pas sur les souches atoxiques de *B. chauvœi*.

Mais à tous ces travaux que nous venons de citer, et qui plaident en faveur de l'identité de *B. chauvœi* et du V. septique, il faut opposer un grand nombre d'expériences faites par des bactériologistes également très éminents, convaincus que ces deux microbes appartiennent à deux espèces différentes. Ainsi, dès 1890, Kitasato publie l'expérience suivante :

Une vingtaine de cobayes sont immunisés par une seule injection de culture atténuée de *B. chauvœi*. Quinze jours après, ils reçoivent une dose minima mortelle d'une culture virulente de ce même microbe ; ils résistent, alors que tous les animaux témoins meurent. Huit ou quinze jours après cette première épreuve, les cobayes ayant résisté à l'injection de culture de *B. chauvœi* sont de nouveau éprouvés, mais cette fois avec une culture de V. septique ; ils meurent en vingt-quatre à quarante heures.

Après Kitasato, Foth (1909), ayant fait sur le cobaye quelques expériences de neutralisation de souches de V. septique par un sérum anti-*chauvœi* préparé sur le cobaye, a conclu que l'épreuve de la neutralisation permet de distinguer le V. septique du *B. chauvœi*.

Des recherches très intéressantes de Leclainche et Vallée (1900) sont venues appuyer les données de Kitasato et Foth.

Ces auteurs ont publié les faits suivants : 5 à 10 cent. cubes de leur sérum anti-charbon symptomatique n'ont exercé aucune action préventive contre une injection d'une goutte de sang ou de sérosité septique ; les cobayes traités ainsi

sont morts comme les animaux témoins, alors que les cobayes préparés avec des doses égales ou cinq fois moindres du même sérum ont résisté à l'épreuve par le charbon symptomatique. D'autre part, dans leurs expériences, le sérum anti-v. septique n'a jamais empêché ou arrêté l'infection symptomatique. Comme le sérum normal de cheval, il prolonge de quelques heures la vie des animaux inoculés avec le charbon symptomatique, sans jamais empêcher leur mort.

La thèse dualiste a été également soutenue par d'autres auteurs : par Markoff (1911), qui a trouvé que le sérum anti-v. septique ou anti-*chauvœi* ne protège que contre l'espèce microbienne contre laquelle il a été préparé; par Grosso (1913), dont les expériences ne sont nullement concluantes; par Landau (1917), qui a fait ses recherches avec le sérum anti-*chauvœi* de Höchst; par Sobernheim (1921), dont les cobayes, immunisés avec le filtrat de *B. chauvœi*, ont résisté à l'injection de cet anaérobie, mais pas à celle de *V. septique*; et enfin par Kojima (1923), qui a expérimenté sur la souris et a trouvé que le sérum anti-Folh (anti-*chauvœi*) n'a aucune influence contre le *V. septique*, et que le sérum anti-Kitt (anti-v. septique) n'empêche pas le développement du *B. chauvœi* dans l'organisme injecté.

Pour Goertler (1923), les cobayes immunisés avec la toxine de *B. chauvœi* ne résistent pas à l'injection de culture de *V. septique*; d'autre part, pour Manninger (1924), le filtrat de *V. septique* ne protège pas l'animal immunisé contre la culture de *B. chauvœi*. Karmann et Seifried (1925) ont fait également de nombreuses expériences de vaccination croisée. Des cobayes sont immunisés par l'injection de 5 cent. cubes de filtrat de *B. chauvœi*; vingt-trois jours après, ils ont résisté à une dose mortelle de culture de microbe homologue, alors que tous les animaux témoins sont morts. Dix jours après cette épreuve, ils reçoivent une dose mortelle de *V. septique* et meurent en vingt-quatre heures. Et *vice versa*, les cobayes vaccinés contre le *V. septique* n'ont pas résisté à l'injection de *B. chauvœi*. D'ailleurs, les auteurs font remarquer que le filtrat de culture de *V. septique* ne vaccine que d'une façon irrégulière contre le microbe homologue.

En se basant sur ces données, qui paraissent être en faveur de la non-identité du *V. septique* et du *B. chauvœi*, Pfeiler et

Goertler diagnostiquent l'espèce à laquelle appartient un microbe isolé chez un animal suspect, en injectant une culture de ce microbe aux cobayes vaccinés contre l'une de plusieurs espèces anaérobies : *B. chauvoei*, *B. de Ghon-Sachs*, *B. de l'œdème malin*, etc. Les animaux vaccinés ayant résisté à l'injection d'un microbe à étudier indiquent l'espèce, dans laquelle ce microbe doit être classé.

D'autre part, Rottgardt (1) de Buenos Aires, différencie le *V. septique* du *B. chauvoei* par l'épreuve faite avec un sérum anti-*V. septique*. Ce dernier, préparé sur mouton par des injections de cultures totales, neutralisait à la dose de 2 cent. cubes 15 doses mortelles de toxine homologue (cobaye). A propos du titrage de ce sérum, cet auteur a remarqué que son action est beaucoup plus intense, si l'on prolonge le séjour du mélange sérum-toxine à l'étuve jusqu'à deux heures : 1/2 cent. cube de sérum s'est montré actif après deux heures à 37°, alors que la même quantité de toxine n'a pas été complètement neutralisée par 1 cent. cube du même sérum après un séjour de trente minutes du mélange à l'étuve. Pour éprouver le cobaye, on ajoute au mélange toxine-sérum, sorti de l'étuve, 11 gouttes d'acide lactique au 1/20. Le sérum anti-*v. septique*, qui a servi aux expériences, n'a pas neutralisé une seule dose mortelle de *B. chauvoei*, à la dose de 3 cent. cubes. Dans une deuxième expérience, 4 cent. cubes du même sérum n'ont pas protégé un cobaye contre 10 doses mortelles, en injection intramusculaire.

Rottgardt procède de la façon suivante : les tissus provenant d'animaux suspects sont desséchés, émulsionnés dans de l'eau physiologique et filtrés sur coton. On procède de même avec les organes desséchés ou non. En général, avant d'employer le produit ainsi obtenu, on le chauffe trente minutes à 65°, lorsqu'il existe une contamination secondaire par des microbes pathogènes non sporulés.

Pour l'expérience, on emploie 3 cobayes; 2 cobayes reçoivent 2 cent. cubes de filtrat + sérum anti-*v. septique*, additionnés au bout de deux heures de contact de 11 gouttes d'acide lactique au 1/10. Le troisième cobaye (témoin) reçoit

(1) ROTTGARDT. *Berl. Tier. Woch.*, 1927, n° 27, p. 441.

2 cent. cubes de filtrat seul, en injection intramusculaire.

3 cas peuvent se présenter : 1° tous les cobayes survivent, ce qui veut dire que dans le filtrat il n'y a ni *V. septique*, ni *B. chauvœi*; 2° le témoin seul meurt : présence de *V. septique*, pas de *B. chauvœi*; 3° les 3 cobayes meurent : le *B. chauvœi* est seul ou associé au *V. septique*. Si le *B. chauvœi* est seul, on le trouve chez tous les cobayes; dans le cas d'infection mixte, le *V. septique* ne se trouve que chez le cobaye témoin, les autres meurent du charbon symptomatique.

Avant de donner les résultats obtenus dans nos expériences, nous devons d'abord donner quelques renseignements sur l'origine de la souche de *V. septique* qui a servi à préparer notre sérum, sur le mode de préparation de ce sérum, ainsi que sur ses propriétés spécifiques.

La souche de *V. septique* en question a été isolée par l'un de nous en 1915 dans la plaie d'un soldat (Feunten) atteint de gangrène gazeuse très grave. Cette souche a toujours servi, depuis quinze ans, à la préparation du sérum antigangréneux de notre laboratoire. Elle a été maintes et maintes fois passée par l'organisme du cobaye, afin d'exalter sa virulence et son pouvoir toxigène. Elle présente tous les caractères classiques de l'espèce *vibrion septique*. Elle est fortement toxigène; son filtrat tue le lapin de 2 kilogrammes à la dose de 1/10 de cent. cube en injection intraveineuse. Elle a toujours été isolée, après passage par l'animal, d'une colonie unique en gélose profonde.

On peut se demander, si, par hasard, cette souche qui provient de l'homme ne serait pas une souche atypique de *B. chauvœi*, et, d'autre part, si au cours des nombreux passages par cobaye, nous n'avons pas isolé chez cet animal un *B. chauvœi* à la place du *vibrion septique* injecté.

Les données que nous possédons sur la présence du *B. chauvœi* chez l'homme et chez le cobaye s'opposent, nous semble-t-il, à cette hypothèse. Ainsi, Fürth (1916) croit avoir isolé chez l'homme dans un cas de gangrène gazeuse à marche foudroyante un *B. chauvœi* (souche 641), mais la description des caractères morphologiques et culturels de cette souche ainsi que l'examen des protocoles de ses expériences de neutralisation n'entraînent nullement la conviction que cet auteur a vraiment isolé une

souche de *B. chauvæi* : sur 5 souris injectées avec le mélange de sérum anti-*chauvæi* et de 0 c. c. 1 de culture du microbe isolé, 1 seule a survécu, 2 sont mortes avec un retard et 2 autres en même temps que les souris témoins. D'autre part, Mc Instosh et Fildes (1) et Zeissler et Rassfeld (2) affirment que ce microbe n'a jamais été trouvé chez l'homme. Klose (3) indique un groupe de *B. chauvæi* qui infecterait les plaies de guerre. Mais les renseignements qu'il donne n'apportent nullement une preuve décisive en faveur de la présence de cet anaérobie dans la gangrène ou le phlegmon gazeux de l'homme. De même, Sobernheim (4) dit que le *B. chauvæi* existe chez l'homme très rarement, mais n'apporte pas non plus de preuve bactériologique justifiant ses affirmations. Ainsi, ni de nombreuses recherches bactériologiques faites par notre laboratoire sur la flore microbienne des plaies de guerre, ni les indications trouvées dans la littérature médicale, ne nous permettent d'affirmer avec certitude qu'une souche de *B. chauvæi* ait été jamais trouvée dans une lésion quelconque de l'organisme humain.

D'autre part, nous ne possédons pas non plus de données précises sur la présence du *B. chauvæi* chez le cobaye. Comme cet animal est très sensible à l'action du *B. chauvæi* et qu'il est constamment utilisé pour éprouver le pouvoir pathogène de ce microbe, il était important de savoir s'il n'était pas souvent porteur de cette espèce anaérobie. Becker (5) a recherché le *B. chauvæi* dans des matières fécales du cobaye. Il y a trouvé des aérobies (*B. coli*, Friedländer, *B. proteus*, Staphylocoque, Pneumocoque, Streptocoque, *B. mesentericus*, quelques bacilles Gram positif sporulés), mais aucun microbe anaérobie, vingt-quatre heures après la mort de l'animal. Et, cependant, quelques-uns des cobayes examinés avaient été injectés avec des produits provenant d'animaux morts de charbon symptomatique. Les anaérobies n'ont commencé à envahir le cadavre que cinquante, soixante heures après la mort de l'animal.

(1) MC INSTOSH et FILDES. *Med. Res. Committee*, 1917, n° 12.

(2) ZEISSLER et RASSFELD. *Die anaerobe Sporenflora der europ. Kriegsschauplätze*, 1917.

(3) KLOSE. *Münch. Med. Woch.*, 1917.

(4) SOBERNHEIM. *Berl. Klin. Woch.*, 58, 1921, p. 693.

(5) BECKER. *Zeitschr. f. Infekt. der Haustiere*, 24, 1922, p. 45.

Un autre auteur, Schmidt (1), a trouvé dans les matières fécales du cobaye 17 souches anaérobies (*B. perfringens*, *B. enteriditis sporogenes*, V. septique, le B. de Kitt, une souche intermédiaire entre le *B. chauvæi* et le V. septique et une souche intermédiaire entre le *B. chauvæi* et le *B. enteriditis sporogenes*). Il affirme avoir trouvé 2 souches de b. du charbon symptomatique, ce qui ne découle nullement, ni de la description des caractères morphologiques et cultureux des microbes isolés par lui, ni des résultats de ses expériences de neutralisation pratiquées avec le sérum anti-v. septique et avec le sérum anti-*chauvæi*.

Nous n'avons donc aucune preuve que le *B. chauvæi* ait été rencontré dans l'organisme humain ou chez le cobaye. Comme, d'autre part, nous avons toujours isolé notre microbe, au cours des passages sur le cobaye, d'une colonie unique rapidement poussée en gélose profonde glucosée, milieu dans lequel le *B. chauvæi* ne pousse pas du tout, ou pousse très difficilement; comme cette souche présente des filaments caractéristiques sur la surface du foie et tous les caractères cultureux assignés à l'espèce vibron septique, nous avons le droit de penser que notre sérum anti-v. septique a bien été préparé avec une souche typique et pure de V. septique non contaminée par le *B. chauvæi*.

Le sérum utilisé par nous est à la fois antimicrobien et antitoxique. Il a été préparé sur cheval par le procédé indiqué par l'un de nous et qui consiste à injecter des doses croissantes d'émulsion microbienne en eau physiologique, dans la matinée, et quelques heures plus tard, dans la même journée, des doses correspondantes de toxine centrifugée et décantée. Le pouvoir antitoxique de ce sérum est de 1.000 et son pouvoir agglutinant de 1/100.000 à 1/200.000.

Nous avons suivi dans nos expériences la technique classique, très simple. Après avoir vérifié le pouvoir pathogène des souches microbiennes à étudier, nous avons préparé le mélange d'une ou deux doses mortelles de culture de vingt-quatre à quarante-huit heures (en bouillon glucosé, en bouillon foie ou en bouillie de cerveau, suivant le développement plus ou

(1) E. SCHMIDT. Z. f. Infektionskr. der Haustiere, 24, 1923, p. 45-64.

moins abondant du microbe dans ces milieux) avec différentes doses de sérum anti-vibron septique (1/2, 1 et 2 cent. cubes). Nous n'avons pas augmenté la dose de sérum, craignant un effet neutralisant du sérum normal de cheval, observé dès leurs premières recherches sur le charbon symptomatique par Leclainche et Vallée (1900), et plus récemment (quelquefois, à la dose de 5 c. c.) par Uchimura (1921), et cela malgré les résultats négatifs obtenus à diverses reprises par nous avec ce même sérum.

Le mélange culture + sérum, après avoir été conservé pendant une heure à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière, était injecté dans le muscle de la cuisse du cobaye.

Dans ces conditions, nous avons obtenu, dans la grande majorité des cas, des résultats nettement positifs; notre sérum anti-vibron septique a neutralisé les cultures de vingt-quatre à quarante-huit heures de *B. chauvœi* étudiées. Dans un certain nombre de cas, nos expériences ont donné des résultats négatifs. Nous avons alors vérifié les caractères morphologiques, culturels et immunologiques des souches (1) et étudié de nouveau cette souche non neutralisée avec d'autres sérums anti-gangréneux.

C'est ainsi que nous avons trouvé, comme nous l'avons exposé au début de ce mémoire, que certaines souches, isolées par nous de spécimens de poudre de viande provenant d'animaux morts de charbon symptomatique, étaient des souches de *B. perfringens*, et que d'autres souches, considérées comme *B. chauvœi* par les auteurs qui nous les avaient envoyées, appartenaient en réalité à l'espèce *œdematiens*.

Il nous est arrivé quelquefois d'obtenir des résultats contradictoires, tantôt positifs, tantôt négatifs. Nous ne pouvons expliquer ce fait que par la résistance individuelle du cobaye à l'infection charbonneuse. Enfin, dans un petit nombre de cas, la culture de *B. chauvœi* a été neutralisée par le mélange du sérum anti-vibron septique et du sérum anti-*œdematiens*, ce qu'indique l'impureté de la souche, contaminée par le *B. œdematiens*.

Dans d'autres cas, nous avons obtenu le même résultat avec le mélange fait séparément de la culture de *B. chauvœi* avec 1 cent. cube de sérum anti-*œdematiens*, ou avec 1 cent. cube de sérum anti-vibron septique.

Nous ne pouvons expliquer ce fait que par la coïncidence de cobayes très réfractaires et d'anti-corps normaux anti-*chauvoei* dans le sérum anti-*œdematiens*.

Après ces renseignements d'ordre général, nous tenons, étant donné l'importance du sujet traité, à consigner ici un certain nombre de protocoles de nos expériences.

Sur 72 souches que nous avons étudiées, 9 ont été impropres à l'épreuve de la neutralisation (souches impures ou non pathogènes) [1]. Cette épreuve a donc porté sur 63 souches. 10 fois, nous avons trouvé le *B. œdematiens* ou le *B. perfringens* seuls ou associés. Sur les 53 souches restantes, 13, appartenant aux deux premiers groupes de notre tableau, ont présenté les caractères morphologiques et culturels du *V. septique*. Il n'est donc pas étonnant que ces souches aient été bien neutralisées par le sérum anti-*v. septique*.

Il reste donc 40 souches présentant tous les caractères ou un certain nombre des caractères assignés à l'espèce *chauvoei*. Sur ce nombre, 27 (souches 5, 6, 9, 10, 12, 20, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 64, 66, 70 et 72) ont été très nettement neutralisées, comme le montrent les protocoles qui suivent. Nous avons séparé deux cas où le sérum anti-*v. septique* n'a neutralisé, à la dose de 1 c. c., qu'une seule dose mortelle de *B. chauvoei*; trois autres cas où le sérum anti-*œdematiens* a exercé quelquefois un certain pouvoir neutralisant; et, enfin, six autres où le pouvoir pathogène de *B. chauvoei* a été irrégulier.

SOUCHE N° 5.

I. — Sérum anti-vibrion septique n° 329.

1. Cobaye n° C/243 (335 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0 (2).
2. Cobaye n° 97/69 (330 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

(1) Pour éviter toute cause d'erreur, nous n'avons jamais fait de passage sur cobaye avec les souches qui nous ont été envoyées. Nous avons ainsi été obligés d'éliminer, pour les expériences de neutralisation, les cultures de *B. chauvoei*, qui ne se sont pas montrées d'emblée pathogènes pour le cobaye.

(2) Dans ce tableau, comme dans tous les autres, 0 veut dire : aucune réaction locale.

II. — *Sérum anti-œdémateux n° 112.*

3. Cobaye n° 15/10 (320 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = mort en vingt-trois heures.
4. Cobaye n° 15/35-36 (300 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = mort en quatre jours.

Témoins.

5. Cobaye n° C/244 (390 grammes) : 3 cent. cubes de culture = mort en trente heures.
6. Cobaye n° C/247 (380 grammes) : 3 cent. cubes de culture = mort en trente heures.

Autopsies.

Cobaye n° C/244 : gros œdème thoraco-abdominal; grosse tuméfaction locale, œdème gélatineux rosé; foie décoloré avec quelques foyers nécrotiques; exsudat séreux dans la cavité péritonéale; muscles hémorragiques.

Cobaye n° C/247 : gros œdème hémorragique; muscles hémorragiques; foie décoloré.

Cobaye n° 15/10 : gros œdème hémorragique; muscles hémorragiques.

Cobaye n° 15/35-36 : œdème hémorragique; muscles hémorragiques; exsudat séreux dans la cavité péritonéale et péricardique; foie décoloré.

SOUCHE N° 6.

1. Cobaye n° B/31 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/32 (280 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

Cobaye n° B/36 (320 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt-huit heures.

4. Cobaye n° B/37 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort après quinze heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/36 : œdème hémorragique sous-cutané; les muscles inoculés sont hémorragiques; les autres organes ne présentent aucune modification.

Cobaye n° B/37 : œdème hémorragique sous-cutané; les muscles inoculés sont hémorragiques; les autres organes d'aspect normal.

SOUCHE N° 9.

1. Cobaye n° 62/72 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye n° 84/23 (340 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.

3. Cobaye n° A/22 (300 grammes) : 0 c. c. 50 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
4. Cobaye n° A/24 (270 grammes) : 0 c. c. 50 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° 62/16 (500 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort pendant la nuit.
6. Cobaye n° 62/74 (380 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort pendant la nuit.
7. Cobaye n° 62/1-2 (400 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort pendant la nuit.
8. Cobaye n° A/18 (390 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort après deux jours.

Autopsies.

Tous les cobayes présentent des lésions typiques : œdème hémorragique, muscles hémorragiques, foie décoloré et, chez le cobaye A/18, des foyers nécrotiques.

SOUCHE N° 10.

1. Cobaye C/205 (400 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye N/294 (400 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° C/366 (400 grammes) : 1 cent. cube = mort en dix-sept heures.
4. Cobaye n° C/295 (410 grammes) : 1 cent cube de culture = mort en vingt-deux heures.

Autopsies.

Les deux témoins présentent des lésions caractéristiques : gros œdème hémorragique sous-cutané, muscles hémorragiques, foie décoloré.

SOUCHE. N° 12.

1. Cobaye N° B/33 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = grosse réaction locale; survit.
2. Cobaye n° B/34 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/38 (350 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = réaction locale; survit.
4. Cobaye n° B/39 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = forte réaction locale = mort en vingt-cinq heures.

Autopsie.

Cobaye n° B/39 : œdème séro-hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; exsudat séreux dans les cavités péritonéale et péricardiques.

SOUCHE N° 20.

1. Cobaye n° A/20 (360 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye n° 86/98 (360 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
3. Cobaye n° 23/24 (345 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
4. Cobaye n° 93/94 (340 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° 62/18 (435 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en 24 heures.
6. Cobaye n° 62/88 (450 grammes) : 1 cent. cube de culture = tuméfaction, œdème, induration; mort en 36 heures.
7. Cobaye n° 63/64 (420 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = tuméfaction.
8. Cobaye n° 62/63 (470 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = grosse tuméfaction.

SOUCHE N° 32.

1. Cobaye n° B/78 (410 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/81 (400 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/77 (575 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en trente heures.
4. Cobaye n° B/82 (590 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt heures.

Autopsies.

Les deux témoins présentent des lésions typiques : œdème hémorragique sous-cutané, muscles inoculés hémorragiques.

SOUCHE N° 33.

1. Cobaye n° 96/49-50 (350 grammes) : 2 c. c. 66 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° 7/48 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° 96/4-5 (400 grammes) : 2 cent. cubes de culture = mort en quatorze heures.
4. Cobaye n° 96/14-15 (380 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en trente-quatre heures.

Autopsies.

Cobaye n° 96/4-5 : œdème hémorragique sous-cutané généralisé; muscles hémorragiques; ulcère hémorragique de la muqueuse stomacale.

Cobaye n° 96/14-15 : œdème hémorragique sous-cutané généralisé; muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 34.

1. Cobaye n° 2/11 (350 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° 7/55 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° 96/37-38 (400 grammes) : 2 cent. cubes de culture = mort en douze heures.
4. Cobaye n° 7/58 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en dix-neuf heures.

Autopsies.

Cobaye n° 96/37-38 : gros œdème hémorragique; muscles inoculés hémorragiques; ulcère hémorragique de la muqueuse stomacale..

Cobaye n° 7/58 : œdème hémorragique sous-cutané, muscles inoculés hémorragiques; rien de caractéristique dans les autres organes.

SOUCHE N° 39.

1. Cobaye n° 56/2 (320 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° 54/87 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
3. Cobaye n° 56/61-62 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
4. Cobaye n° 54/73-74 (260 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0 (mort ensuite de pseudo-tuberculose).

Témoins.

5. Cobaye n° 61/52-53 (400 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt heures.
6. Cobaye n° B/35 (380 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt-quatre heures.
7. Cobaye n° B/32 (400 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort pendant la nuit.
8. Cobaye n° B/36 (370 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-six heures.

Autopsies.

Cobaye n° 54/73-74 : pseudo-tuberculose avancée (grande quantité d'exsudat séreux dans la cavité péritonéale; abcès dans le foie); il n'y a pas de lésions du charbon symptomatique; les muscles injectés sont intacts.

Cobaye n° 61/52-53 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; foie décoloré.

Cobaye n° B/35 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

Cobaye n° B/32 : gros œdème hémorragique; muscles hémorragiques; foie décoloré.

Cobaye n° B/36 : œdème hémorragique sous-cutané généralisé; muscles hémorragiques; foie décoloré.

SOUCHE N° 40.

1. Cobaye n° B/40 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/41 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/42 (350 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt-huit heures.¹
4. Cobaye n° B/45 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en trente et une heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/42 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

Cobaye n° B/45 : œdème hémorragique sous-cutané généralisé; muscles inoculés hémorragiques.

SOUCHE N° 41.

1. Cobaye n° C/354 (390 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.
2. Cobaye n° C/355 (460 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° C/352 (500 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-quatre heures.
4. Cobaye n° C/353 (540 grammes) : 2 cent. cubes de culture = mort en dix-huit heures.

Autopsies.

Cobaye n° C/352 : gros œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques; foie décoloré.

Cobaye n° C/353 : gros œdème hémorragique; muscles inoculés hémorragiques; foie décoloré.

SOUCHE N° 42.

1. Cobaye n° B/35 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/43 (280 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/44 (320 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt heures.
4. Cobaye n° B/46 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en quatorze heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/44 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques.

Cobaye n° B/46 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques; quelques bulles de gaz dans le tissu conjonctif sous-cutané.

SOUCHE N° 44.

1. Cobaye n° B/37 (310 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/54 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/58 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en 24 heures.
4. Cobaye n° B/50 (410 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-neuf heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/57 : lésions avancées de pseudo-tuberculose (foyers nécrotiques dans le foie, la rate et les ganglions mésentériques); il n'y a pas de lésions caractéristiques du charbon symptomatique.

Cobayes n°s B/50 et B/58 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques; exsudat séreux en petite quantité dans les cavités péritonéale et péri-cardique.

SOUCHE N° 45.

1. Cobaye n° B/60 (380 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/48 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/61 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en trois jours.
4. Cobaye n° B/65 (380 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-quatre heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/65 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques.

Cobaye n° B/61 : pseudo-tuberculose très avancée (ganglions mésentériques nécrosés de la grosseur d'un petit œuf; foyers nécrotiques dans le foie; pas de lésions caractéristiques du charbon symptomatique.

SOUCHE N° 46.

1. Cobaye n° B/61 (280 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = mort quelques heures après l'injection; pas de lésions caractéristiques à l'autopsie.
2. Cobaye n° B/72 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/67 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en deux jours.
4. Cobaye n° B/66 (320 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en cinquante heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/67 : pseudo-tuberculose très avancée (foyers nécrotiques dans le foie, la rate, les ganglions mésentériques); pas de lésions caractéristiques du charbon symptomatique).

Cobaye n° B/66 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; foie décoloré.

SOUCHE N° 47.

1. Cobaye n° B/47 (260 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/59 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/62 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en quarante heures.
4. Cobaye n° C/49 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt quatre heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/62 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; rien dans les autres organes.

Cobaye n° B/49 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; peu d'exsudat dans les cavités péritonéale et péricardique; rien dans les autres organes.

SOUCHE N° 53.

1. Cobaye n° C/260 (310 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° C/314 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
3. Cobaye n° C/309 (430 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
4. Cobaye n° C/305 (400 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° C/306 (430 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en 24 heures.
6. Cobaye n° B/319 (460 grammes) : 2 cent. cubes de culture = réaction intense; mort en 36 heures.

SOUCHE N° 54.

1. Cobaye n° B/53 (290 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/48 (260 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° 26/515 (465 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en quarante-deux heures.
4. Cobaye n° 63-64/588 (380 grammes) : 1 cent. cube de culture = forte réaction locale; guérison.

Autopsies.

Cobaye n° 26/515 : gros œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; foie décoloré.

SOUCHE N° 55.

Pouvoir pathogène : 0 c. c. 5 de culture a tué un cobaye de 320 grammes en quarante-huit heures; 0 c. c. 10 de culture a tué un cobaye de 300 grammes en quatre jours.

1. Cobaye n° B/31 (320 grammes) : 0 c. c. 25 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° D/81 (335 grammes) : 0 c. c. 25 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins supplémentaires.

3. Cobaye n° 10/645 (400 grammes) : 0 c. c. 25 de culture = mort en vingt-six heures.
4. Cobaye n° 20/55 (360 grammes) : 0 c. c. 10 de culture = mort en 34 heures.

Autopsie.

Cobayes n°s 10/645 et 20/55 : gros œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques; foie décoloré.

SOUCHE N° 56.

1. Cobaye n° B/30 (400 grammes) : 0 c. c. 25 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° D/30 (350 grammes) : 0 c. c. 25 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° 46/571 (650 grammes) : 0 c. c. 25 de culture = mort en vingt-quatre heures.

Autopsies.

Cobaye n° 46/571 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 57.

1. Cobaye n° D/91 (320 grammes) : 1 c. c. 8 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° D/91 (300 grammes) : 1 c. c. 8 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° D/93 (420 grammes) : 1 c. c. 8 de culture = mort en vingt-quatre heures.
4. Cobaye n° D/94 (340 grammes) : 1 c. c. 8 de culture = mort en trente heures.

Autopsies.

Cobayes n°s D/93 et D/94 : lésions typiques du charbon symptomatique ; œdème hémorragique sous-cutané, muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 58.

1. Cobaye n° D/98 (310 grammes) : 4 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° D/99 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° D/97 (360 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-quatre heures.
4. Cobaye n° D/97 (330 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-quatre heures.

Autopsies.

Cobayes n°s D/97 et D/100 : œdème hémorragique sous-cutané, muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 58 (deuxième expérience).

1. Cobaye n° A/35 (360 grammes) : 1 c. c. 3 de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = grosses lésions ; guérison.
2. Cobaye n° A/36 (320 grammes) : 1 c. c. 3 de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.
3. Cobaye n° A/34 (280 grammes) : 1 c. c. 3 de culture + 1 cent. cube de sérum anti-œdématisants = 0.

Témoins.

4. Cobaye n° A/37 (430 grammes) : 1 c. c. 3 de culture = mort en trente-six heures.
5. Cobaye n° D/12 (380 grammes) : 1 c. c. 3 de culture = mort en trente-six heures.

Autopsie.

Cobayes n°s A/37 et D/12 : œdème hémorragique sous-cutané ; muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 64.

1. Cobaye n° 54/59-60 (300 grammes) : 1/2 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° 61/2 (320 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° B/79 (400 grammes) : 1/2 cent. cube de culture = œdème; mort en trente-quatre heures.
4. Cobaye n° B/78 (500 grammes) : 1 cent. cube de culture = forte réaction; œdème; mort en trente heures.

Autopsies.

Cobaye n° B/79 : œdème hémorragique; muscles hémorragiques; foie décoloré; peu d'exsudat dans la cavité péritonéale et péricardique.

Cobaye n° B/78 : œdème hémorragique; muscles très hémorragiques; foie décoloré.

SOUCHE N° 66.

1. Cobaye n° B/42 (275 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/44 (290 grammes) : 0, c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
3. Cobaye n° B/43 (320 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
4. Cobaye n° B/43 (315 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° B/47 (325 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt-deux heures.
6. Cobaye n° B/40 (325 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = mort en vingt-trois heures.
7. Cobaye n° B/49 (370 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt heures.
8. Cobaye n° B/38 (500 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-trois heures.

Autopsies.

Cobayes n°s B/47, B/40, B/49, B/38 : tous présentent les lésions caractéristiques du charbon symptomatique : œdème hémorragique sous-cutané, muscles hémorragiques, foie décoloré.

SOUCHE N° 70.

1. Cobaye n° A/92 (530 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° A/93 (480 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° A/94 (660 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-deux heures.
4. Cobaye n° A/91 (580 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en vingt-quatre heures.

Autopsies.

Cobayes n^{os} A/94 et A/91 : œdème hémorragique sous-cutané, muscles hémorragiques, foie décoloré.

SOUCHE N° 70 (deuxième expérience).

1. Cobaye n° 9 52 (320 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° 9 43 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° 9 30 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = grosses lésions; survie.
4. Cobaye n° 9 44 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en dix neuf heures.

Autopsies.

Cobaye n° 9/44 : œdème hémorragique sous-cutané, muscles hémorragiques, foie décoloré.

SOUCHE N° 72.

1. Cobaye n° A/99 (330 grammes) : 1 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° A/96 (310 grammes) : 1 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° 35/38 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en quarante-huit heures.
4. Cobaye n° A/98 (350 grammes) : 1 cent. cube de culture = grosses lésions; survie.

Comme nous avons dit plus haut, les protocoles des expériences que nous venons de résumer se rapportent aux cas dont la neutralisation est indiscutable. En effet, dans ces cas, le sérum anti-v. septique a neutralisé au moins 2 doses mortelles, à la dose de 0 c. c. 5 à 1 c. c. On ne pourrait donc pas rapporter cet effet à l'action des anticorps normaux du sérum de cheval.

Les deux protocoles ci-dessous se rapportent à un cas (37) où le sérum anti-v. septique n'a neutralisé à la dose de 1 cent. cube qu'une dose mortelle de *B. chauvvei* et un cas (43) où il n'a protégé que 3 cobayes sur 4.

SOUCHE N° 37.

1. Cobaye n° B/35 (300 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° B/36 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = mort en vingt-neuf heures.

Témoins.

3. Cobaye n° B/64 (300 grammes) : 0^e c. 5 de culture = mort pendant la nuit.
4. Cobaye n° B/63 (460 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort pendant la nuit.

Autopsies.

Cobaye n° B/63 : œdème hémorragique généralisé; muscles inoculés hémorragiques; exsudat séreux dans la cavité péritonéale et péricardique.

Cobaye n° B/64 : œdème hémorragique; muscles hémorragiques; exsudat dans la cavité péritonéale et péricardique.

Cobaye n° B/56 : œdème hémorragique; muscles hémorragiques; exsudat dans les cavités péritonéale et péricardique; foie congestionné.

SOUCHÉ N° 43.

1. Cobaye n° C/315 (330 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° C/310 (260 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
3. Cobaye n° C/310 (310 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = mort en quarante-huit heures.
4. Cobaye n° C/251 (420 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° C/311 (450 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en quarante-huit heures.
6. Cobaye n° C/307 (460 grammes) : 2 cent. cubes de culture = mort en quarante-huit heures.

Autopsies.

Cobaye n° C/311 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques.

Cobaye n° C/307 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques; foie décoloré et petits foyers nécrotiques.

Cobaye n° C/310 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles inoculés hémorragiques; foie décoloré.

Nous avons réuni à part les cas 1, 27 et 59 qui suivent, pour lesquels l'épreuve a été faite à la fois par le sérum anti-v. septique et le sérum anti-œdématisiens. Dans l'observation 27, le sérum anti-septique a neutralisé, les deux fois, le *B. chauvæi*; mais ce microbe a été aussi neutralisé 1 fois sur 2 par notre sérum anti-œdématisiens. Dans le cas 1, le sérum anti-œdématisiens n'a pas empêché l'évolution d'une lésion locale,

mais l'animal a guéri en quelques jours. Enfin, la souche 59 a été neutralisée de façon inconstante; des 4 cobayes (A 35, A 36, A 43 et A 44) injectés avec le mélange de cette souche avec 1 cent. cube de sérum anti-v. septique, deux n'ont présenté aucune lésion, un a guéri après avoir présenté une grosse lésion et le quatrième en présentant, à l'autopsie, des lésions caractéristiques du charbon symptomatique. Le sérum anti-*œdématis* a également protégé un cobaye contre l'infection par la culture de cette souche.

Souche n° 1.

I. — Sérum anti-vibrion septique n° 329.

1. Cobaye n° 90/31-32 (300 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° 96/82 (360 grammes) : 2 cent. cubes de culture = grosse tuméfaction de la cuisse; œdème thoraco-abdominal; mort après quarante-sept heures.

II. — Sérum anti-œdématis n° 112.

3. Cobaye n° B/99 (320 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum : grosse tuméfaction de la cuisse et de la région hypogastrique; volumineux œdème thoraco-abdominal; guéri en quelques jours.

Autopsie.

Cobaye n° 96/82 : gros œdème gélatineux des régions thoracique et abdominale; muscles de la cuisse injectée hémorragiques; exsudat séreux dans les cavités péritonéale et péricardique.

Souche n° 27.

I. — Sérum anti-vibrion septique.

1. Cobaye n° A/54-1/53 (310 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° A/55-1/56 (290 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

II. — Sérum anti-œdématis.

3. Cobaye n° 16/86 (300 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
4. Cobaye n° 10 (290 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = mort en quarante-huit heures.

Témoins.

5. Cobaye n° 2/92-93 (400 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en quarante-huit heures.
6. Cobaye n° A/73 (370 grammes) : 1 cent. cube de culture = mort en quarante-huit heures.

Autopsies.

Cobaye n° 2/92-93 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

Cobaye n° A/73 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

Cobaye n° 10 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 59.

1. Cobaye n° A/44 (300 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = mort avec lésions caractéristiques.
2. Cobaye n° A/43 (290 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.
3. Cobaye n° A/42 (280 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = mort avec lésions caractéristiques.
4. Cobaye n° A/50 (250 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° A/47 (370 grammes) : 2 cent. cubes de culture = mort en vingt-quatre heures.
6. Cobaye n° A/48 (300 grammes) : 2 cent. cubes de culture = mort en trente heures.

Autopsie.

Cobayes n°s A/44, A/42, A/47 et A/48 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

Les six observations qui suivent se rapportent aux cas où le pouvoir pathogène du *B. chauvæi* n'a pas été suffisamment élevé pour tuer le cobaye témoin, ou à ceux où le sérum anti-œdématisans a montré un léger pouvoir neutralisant, cependant moins marqué que celui du sérum anti-v. septique.

SOUCHE N° 61.

1. Cobaye n° D/83 (260 grammes) : 1 c. c. 8 de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.
2. Cobaye n° D/81 (230 grammes) : 1 c. c. 8 de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

3. Cobaye n° D/80 (440 grammes) : 1 c. c. 8 de culture = grosses lésions; guérison.
4. Cobaye n° D/87 (230 grammes) : 1 c. c. 8 de culture = mort en quarante-huit heures.

Autopsie.

Cobaye n° D/87 : œdème hémorragique sous-cutané; muscles hémorragiques.

SOUCHE N° 8.

1. Cobaye n° 59/17-18 (350 grammes) : 2 cent. cubes de culture = grosse tuméfaction locale et œdème abdominal; guérison en quatre jours.
2. Cobaye n° 60/29-30 (350 grammes) : 2 cent. cubes de culture = grosse tuméfaction locale, mais passagère; guérison en quarante-huit heures.
3. Cobaye n° 39/97-98 (340 grammes) : 2 cent. cubes de culture = tuméfaction locale, qui disparaît en quarante-huit heures.
4. Cobaye n° 45/46 (310 grammes) : 1 cent. cube de culture = 0.
5. Cobaye n° 59/43 (270 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0 (mort plus tard de pseudo-tuberculose).
6. Cobaye n° 66/1 (280 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
7. Cobaye n° 50/1-2 (270 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = pas de lésions, mais mort en vingt-quatre heures de pseudo-tuberculose.
8. Cobaye n° 60/63-64 (270 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de culture = 0.

SOUCHE N° 11.

1. Cobaye n° 70/6 (360 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye n° 75/6-7 (310 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
3. Cobaye n° 66/6 (350 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
4. Cobaye n° D/4 (350 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° 48/49 (415 grammes) : 1 cent. cube de culture = tuméfaction locale; œdème; survit.
6. Cobaye n° B/100 (400 grammes) : 1 cent. cube de culture = tuméfaction locale; œdème; mort en quarante-huit heures.
7. Cobaye n° 66/14 (365 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = très légère tuméfaction; survit.
8. Cobaye n° 75/76 (360 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = très légère tuméfaction; survit.

Autopsie.

Cobaye n° B/100 : œdème hémorragique, muscles hémorragiques.

SOUCHE n° 24.

1. Cobaye n° 69/70 (320 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
2. Cobaye n° 23/24 (290 grammes) : 1 cent. cube de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
3. Cobaye n° 71/22 (290 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.
4. Cobaye n° 71/17 (280 grammes) : 0 c. c. 5 de culture + 0 c. c. 5 de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° 60/7 (390 grammes) : 1 cent. cube de culture = légère tuméfaction locale de la cuisse qui disparaît dans quatre jours.
6. Cobaye n° 60/76 (370 grammes) : 1 cent. cube de culture = tuméfaction locale; œdème abdominal.
7. Cobaye n° 71/10 (330 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = tuméfaction de la cuisse (quarante-huit heures).
8. Cobaye n° 60/37 (330 grammes) : 0 c. c. 5 de culture = 0.

SOUCHE n° 26.

I. — *Sérum anti-vibrion septique.*

1. Cobaye n° 4/1 (330 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
2. Cobaye n° A/74 (300 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

II. — *Sérum anti-œdémateux.*

3. Cobaye n° A/37 (320 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = lésions assez marquées; guérit.
4. Cobaye n° A/75 (295 grammes) : 3 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = lésions assez marquées; guérit.

Témoins.

5. Cobaye n° 2/95 (410 grammes) : 3 cent. cubes de culture = lésions marquées; guérit.
6. Cobaye n° 1/9-10 (400 grammes) : 3 cent. cubes de culture = lésions marquées; guérit.

SOUCHE n° 62.

1. Cobaye n° C/312 (370 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum anti-v. septique = 0.
2. Cobaye n° C/320 (260 grammes) : 1 cent. cube de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
3. Cobaye n° C/252 (370 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.
4. Cobaye n° C/253 (400 grammes) : 2 cent. cubes de culture + 1 cent. cube de sérum = 0.

Témoins.

5. Cobaye n° C/304 (430 grammes) : 1 cent. cube de culture = réaction locale assez prononcée; guérit.
6. Cobaye n° C/308 (500 grammes) : 2 cent. cubes de culture = réaction locale prononcée; guérit.

Considérations générales.

Si nous éliminons les souches reconnues différentes du *B. chauvœi*, nous devons constater que, très souvent, un vibron septique authentique est étiqueté *B. chauvœi*. Parmi les souches réunies par nous, 10 ont été uniquement et très fortement agglutinées par les sérums anti-vibron septique et la onzième (souche n° 28), qui présente tous les caractères morphologiques et culturels du vibron septique, est agglutinée à 1/100-1/1.000 par le sérum anti-v. septique type II et l'est seulement à 1/50, 1/100 et 1/100 respectivement par les sérums anti-*chauvœi* (n° 8, n° 53 et n° 62).

Signalons dès maintenant que, parmi ces 10 souches de vibron septique, nous trouvons des types différents, soit par leur morphologie (présence des éléments isolés sur la surface du foie, 6 fois sur 10; formes d'involution, 7 fois sur 10), soit par leurs caractères bio-chimiques (attaque de la saccharose, 4 fois sur 10; non-fermentation ou attaque insignifiante de la salicine, 5 fois sur 10). De plus, 8 de ces 10 souches ont présenté une coagulation du lait Tarozi typique pour le *B. chauvœi*.

Parmi les *B. chauvœi* qui ont tous les caractères ou la plupart des caractères assignés à cette espèce, nous en avons trouvé 8 qui ne sont agglutinés que par le sérum anti-*chauvœi* n° 62. Nous rencontrons cependant dans ce groupe 4 souches donnant des filaments sur la surface du foie et 4 souches formant des colonies arborescentes dans la gélose profonde. Une de ces souches a provoqué une coagulation atypique du lait de Tarozi, semblable à celle provoquée par le vibron septique. Une souche a attaqué très faiblement la saccharose et pas du tout la salicine, et une autre a fait fermenter la salicine. Il se trouve justement que la souche qui a attaqué à peine la saccharose présente des filaments sur la surface du foie. Donc,

TABLEAU II. — Résumé des principaux caractères morphologiques, culture

NUMÉROS DES SOUCHES	MORPHOLOGIE		COLONIES en gélose profonde glucosée à 2 p. 1.000	LAIT TAROZZI	BOUILLIE DE CERVEAU	FERMENTATION des hydrates de carbone pH			
	Aspect en cultures	Aspect sur la surface du foie				Initial	Tube témoin	Salicine	Saccharose
I. Souches agglutinées unipolaires									
2	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	Pas de noircis.	7	6,2	6,2	6
3	Filaments.	Filaments.	Arbor.	Coag. viol. en 24 heures.	0	7,6	7,4	6,2	7,2
4	F. d'invol.	Filaments.	Arbor.	Coag. viol. en 48 heures.	0	7,4	6,2	6,0	6,2
7	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 3 jours.	0	7,2	6,6	6,8	7,0
14	Filaments, f. d'invol.	Filaments.	Arbor.	Coag. atyp. en 48 heures.	0	7,6	7,6	6,2	7,6
25	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,2	6,1	7,2
35	F. typ., f. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,6	7,6	7,2	5,0
36	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,6	7,6	7,2	5,0
60	F. d'invol.	Filaments.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,0	6,8	6,0
65	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 3 jours.	0	7,4	6,8	7,0	4,0
II. Souches auto-agglutinantes et bipolaires									
17	Aspect. polym.	Filaments.	Col. lentic.	Coag. atyp. en 24 heures.	0	7,4	7,0	6,2	6,8
18	F. filam., f. d'invol.	Filaments.	Arbor.	Coag. atyp. en 48 heures.	0	7,4	7,0	6,2	6,4
19	F. filam.	Filaments.	Arbor.	Coag. atyp. en 48 heures.	0	7,4	7,4	6,2	7,0
III. Souches agglutinées unipolaires									
6	F. d'invol.	Elém. isol.	Lentic.	Coag. atyp. en 48 heures.	0	6,6	6,0	6,2	5,8
11	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 3 jours.	0	7,4	7,4	7,4	5,0
34	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,6	7,2	7,0	5,0
37	F. typ.	Elém. isol.	Lentic.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,0	6,0	5,2	4,6
53	F. d'invol.	—	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,2	7,2	6,0
55	F. d'invol.	Elém. isol.	Lentic.	Coag. typ. en 24 heures.	0	—	—	—	—
61	Bâtonnets minces.	Filaments.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	6,6	6,2	6,2	6,0
62	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	6,6	6,2	6,2	—
IV. Souches agglutinées fortement par le sérum									
1	F. filam., f. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 30 heures.	0	7,0	6,2	6,2	5,8
8	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 5 jours.	0	6,6	6,3	6,2	5,4
10	Form. filam.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. atyp. en 24 heures.	0	7,4	6,2	6,0	5,2
12	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 60 heures.	0	7,4	7,4	7,0	6,0
40	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,2	7,2	5,2
44	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 10 jours.	0	7,4	7,4	7,2	—
47	F. typ.	Elém. isol.	—	Coag. typ. en 3 jours.	0	7,4	7,2	7,2	5,8
54	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,2	7,0	5,8
56	F. d'invol.	Elém. isol.	—	Coag. typ. en 50 heures.	0	7,4	7,0	7,0	5,2
57	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,2	6,4	5,8
70	F. d'invol.	Elém. isol.	—	Coag. typ. en 24 heures.	0	6,6	6,0	6,0	5,8

Signification des abréviations employées dans ce tableau. — F. d'invol. : formes d'involution; élém. isol. : éléments isolés; la + indique une neutralisation positive. Les chiffres indiqués dans l'épreuve de fermentation des hydrates de carbone sont les pH obtenus; le premier chiffre indique le taux obtenu au bout de 4 heures d'étuve, le second au bout de 24 heures.

immunologiques des différentes souches étudiées.

anato-mo-pathologiques	ÉPREUVE DE L'AGGLUTINATION										NEUTRALISATION par le sérum anti-v. septique	OBSERVATIONS
	Sérum anti-chauxœi			Sérums anti-v. septique								
	Sérum 8	Sérum 53	Sérum 62	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI			

le sérum anti-v. septique.

hém.	0	0	0	0	0	0	0	2.000-5.000	0	++
hém.	0	0	0	0	1.000-1.000	25-100	0	0	0	++
hém.	0	0	0	0-200	50-50	25-50	0-25	0-50	50-200	++
hém.	0	0	0	25-50	25-50	0	0	0	25-50	++
hém.	0	0	0	1.000-2.000	500-1.000	0	0	0	0	++
hém.	0	0	0	25-25	500-1.000	200-500	0	0	25-50	++
hém.	0	0	0	50-100	0-50	0	0	0	0	++
hém.	0	0	0	0	0	25-50	50-100	0	0	++
hém.	0	0	0	2.000-2.000	1.000-1.000	0-50	0	0-50	0	++
hém.	0	0	0	0-50	1.000-1.000	25-50	0	0	0	++

filaments sur la surface du foie.

hém.		Auto-agglutination.		++
hém.		Auto-agglutination.		++
hém.		Auto-agglutination.		++

le sérum anti-chauvœi.

hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	Coag. typ. en lait simple.
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	3.000	3.000	3.000	0	0	0	0	0	0	++	
hém.	3.000	3.000	3.000	0	0	0	0	0	0	++	

vœi et faiblement par le sérum anti-v. septique.

hém.	13.000	3.000	3.000	0	0	0	50-100	0	0	+
hém.	5.000	5.000	5.000	0	50-100	0	50-100	0	0	+
hém.	5.000	5.000	5.000	0	50-100	0	0	50-100	0	+
hém.	5.000	5.000	5.000	0-50	0	0-50	50-50	0	0	+
hém.	3.000	3.000	3.000	25-50	0	0-25	25-50	50-100	0	++
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	0	50-200	0	0	++
hém.	0	1.000	500	0	0	50-100	0	0	0	++
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	50-200	25-100	0	0	++
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	50-50	0-25	25-50	0	++
hém.	5.000	5.000	5.000	0	0	50-100	0	0	0	++
hém.	5.000	5.000	5.000	0	50-100	0-50	0	0	0	++

coag. typ. : coagulation typique; 0 : pas de noircissement; oed. hém. : œdème hémorragique des muscles et du
 agglutination indiquent les titres des dilutions des sérums, auxquels ces derniers se montraient actifs vis-à-vis de la
 é au bout de 24 heures (4 heures d'étuve et 20 heures à la température du laboratoire).

NUMÉROS DES SOUCHES	MORPHOLOGIE		COLONIES en gélose profonde glucosée à 2 p. 1.000	LAIT TAROZZI	BOUILLIE DE CERVEAU	FERMENTATION des hydrates de carbone : pH				
	Aspect en cultures	Aspect sur la surface du foie				Initial	Tube témoin	Salicine	Saccharose	Lactose
V. Souches agglutinées par les deux sé										
13	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. atyp. en 30 heures.	0	7,4	7,2	7,0	5,6	5,4
20	F. d'invol.	Elém. isol.		Coag. typ. en 5 jours.	0	7,4	6,6	6,4	5,8	6,0
24	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,2	7,2	5,0	4,8
33	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	6,2	6,2	4,8	6,4
41	F. typ.	Elém. isol.		Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,2	7,2	5,4	5,6
42	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. atyp. en 24 heures.	0	7,4	7,4	7,2	5,8	5,6
43	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,4	7,4	6,0	4,8
46	F. typ.	—	Arbor.	Coag. typ. en 6 jours.	0	7,4	7,2	7,2	5,2	5,6
63	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 15 jours.	0	7,4	7,2	7,0	6,0	5,4
64	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	6,8	6,4	4,6	4,8
VI. Souche non agglu										
9	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	17,4	17	17,2	15,6	15,6
VII. Sou										
5	F. longues et petites.	Elém. isol.	—	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,2	7,2	5,0	5,4
26	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,4	7,4	5,0	5,4
27			Arbor.		0					
28	F. typ.	Filaments.	Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,2	6,0	7,2	5,6
39	F. d'invol.	Elém. isol.	—	Coag. typ. en 24 heures.	0	7,4	7,4	7,2	6,0	7,2
45	F. typ.				0	7,4	7,2	7,2	5,8	5,4
58	F. d'invol.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0					
59	F. typ.		Arbor.	Coag. typ. en 48 heures.	0	7,4	7,4	7,2	5,0	4,4
66	F. typ.	Elém. isol.	Arbor.	Coag. typ. en 24 heures.	0	6,6	6,2	6,6	6,4	5,4
72					0	7,4	6,8	7,0	4,8	5,4

il s'agit d'une souche qui, par l'épreuve de l'agglutination appartient au *B. chauvæi*, alors que ses caractères morphologiques et biochimiques se rapprochent de ceux du vibron septique.

Dans les groupes IV et V, aucune souche n'a donné de filaments à la surface du foie. Toutes les souches ont attaqué la saccharose et sont restées sans action sur la salicine. Le groupe IV et le groupe V comprennent les souches qui se rapprochent le plus du type classique de *B. chauvæi* par leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques. Toutes ces souches sont agglutinées fortement par les sérums anti-*chauvæi*

anatomopathologiques.	ÉPREUVE DE L'AGGLUTINATION										NEUTRALISATION par le sérum anti-v. septique	OBSERVATIONS
	Sérum anti-chauvci.			Sérum anti-v. septique								
	Sérum 8	Sérum 53	Sérum 62	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI			
	Sérum 8	Sérum 53	Sérum 62	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI			
chauvci et anti-v. septique).												
ém.	5.000	5.000	5.000	25-50	200-500	25-50	200-500	0	0			
ém.	5.000	5.000	5.000	0	500-500	25-25	0	25-50	0	0	++	
ém.	1.000	5.000	5.000	25-50	25-50	50-100	500-500	0	0	0	++	
ém.	1.000	1.000	0	500-500	0	50-100	0	0-50	0	0	+++	
ém.	1.500	3.000	3.000	0	100-500	50-100	50-50	0	0	0	+++	
ém.	3.000	3.000	3.000	200-500	50-100	0	0	0	0	0	+++	
ém.	500	1.000	0	25-25	0	100-200	25-50	0	0	0	+++	
ém.	3.000	3.000	3.000	100-200	25-50	0	0	0	0	0	+++	
ém.	3.000	1.000	3.000	0	0	200-500	50-50	0	0	0	++	
ém.	1.000	1.000	1.000	25-25	0	0	200-500	0	0	0	++	
aucun sérum.												
ém.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	
complètement étudiées.												
ém.	5.000	5.000	5.000	—	—	—	—	—	—		++	
ém.	—	—	—	50-100	0	50-50	500-1.000	0	0		++	
ém.	5.000	5.000	5.000	—	—	—	—	—	—		++	
ém.	100	100	50	0	500-1.000	0-25	0	0	25-100		+++	
ém.	—	—	—	0-25	0	25-50	200-200	0	0		+++	
ém.	100	100	100	0	0	0	25	0	0		++	
ém.	—	—	—	0	0	50-200	0	0	0		+	
ém.	—	—	—	0-50	50-200	0	0	0	0		+	
ém.	—	—	—	25-50	0-25	0	0	0-50	0		++	
ém.	5.000	5.000	5.000	—	—	—	—	—	—		+	

et plus ou moins fortement (de 1 p. 100 à 1 p. 1.000) par un ou plusieurs sérums anti-v. septique.

Dans le groupe IV il existe cependant une souche qui n'est agglutinée qu'à 1 p. 50 à 1 p. 100 par un seul sérum anti-v. septique et qui est agglutinée seulement à 1 p. 500 à 1 p. 1.000 par deux sérums anti-chauvci sur trois. Elle est donc un peu différente des autres souches de ce même groupe.

Remarquons, en outre, que nous trouvons dans le groupe VI une souche (45) qui peut être considérée comme insensible à l'action des sérums anti-v. septique, puisqu'elle n'est agglutinée que par un seul sérum anti-v. septique à 1/25

(type IV), et à 1/100 par chacun des trois sérums anti-*chauvæi*.

Il se dégage de l'examen attentif de notre tableau d'ensemble qu'il existe certainement des souches de *B. chauvæi* qui présentent tous les caractères considérés par la plupart des bactériologistes comme classiques pour cette espèce : éléments isolés sur la surface du foie ; culture difficile en gélose profonde glucosée ou en bouillon glucosé ; fermentation du saccharose et indifférence vis-à-vis de la salicine ; agglutination par le seul sérum anti-*chauvæi*. Mais le nombre de souches qui possèdent tous ces caractères est relativement faible.

En réalité, la grande majorité des souches s'éloigne de ce type classique par l'absence de l'un ou de plusieurs de ces caractères. De plus, si l'ensemble de ces caractères peut permettre à coup sûr d'identifier une souche comme *B. chauvæi*, aucun d'eux n'est spécifique et peut se rencontrer chez les souches appartenant certainement, par leurs caractères immunologiques, à l'espèce *vibrio septique*.

Il est un fait très important qui découle de l'étude de toutes ces souches par la réaction de la fixation du complément : les souches qui réunissent tous les caractères classiques de l'espèce *chauvæi* restent encore apparentées à l'espèce *vibrio septique* par les sensibilisatrices communes. Le sérum agglutinant anti-v. septique préparé avec une race quelconque de cette espèce donne une réaction de fixation positive non seulement avec toutes les souches de *vibrio septique*, mais aussi avec les souches les plus différenciées de *B. chauvæi*, et à des taux qui permettent d'éloigner l'hypothèse d'une action, dans ces cas, de sensibilisatrices spontanées.

Presque toutes les souches de *B. chauvæi* étudiées ont été neutralisées par notre sérum anti-v. septique. Dans quelques expériences, nous avons noté une action nette, quoique généralement faible, du sérum anti-*œdematiens*. Comment expliquer ce fait, en apparence paradoxal ? Nous ne pouvons le comprendre qu'en admettant que le sérum ~~œdematiens~~ ^{ne} qui a servi à la préparation du sérum anti-*œdematiens* employé, renfermait déjà avant l'immunisation quelques anticorps anti-*chauvæi*. Les autres facteurs probables sont la résistance particulière des cobayes, qui ont servi à ces expériences, et le pouvoir pathogène inconstant et irrégulier des souches étudiées de *B. chauvæi*.

Conclusions.

1° Le charbon symptomatique du bœuf, caractérisé cliniquement par l'apparition d'une ou de plusieurs tumeurs crépitanes et hémorragiques du tissu conjonctivo-musculaire, est toujours une gangrène gazeuse ou, suivant la terminologie nouvelle, une *traumatose emphysémateuse hémorragique*.

2° Causée le plus souvent par le *B. chauvœi*, cette infection a une pathogénie très diverse. Elle peut également être causée par d'autres microbes (vibrion septique, *B. perfringens*, *B. œdematiens*), seuls ou associés entre eux ou avec d'autres anaérobies. Lorsque le microbe associé est un microbe protéolytique, la tumeur charbonneuse peut s'ulcérer, devenir putride, purulente et mériter une des très nombreuses dénominations de la terminologie ancienne, sous lesquelles elle a été désignée, alors qu'on connaissait très peu de son évolution et de sa pathogénicité.

3° Il existe un type classique de *B. chauvœi* présentant les caractères morphologiques, culturels, bio-chimiques et certains caractères immunologiques (agglutination), tel qu'il se dégage de nombreux travaux publiés jusqu'à présent sur la question.

4° Mais ce type classique, lui-même le plus différencié, reste attaché à son espèce d'origine — vibrion septique — par la présence des anticorps communs qu'on peut facilement déceler, soit par l'épreuve de la neutralisation avec un sérum anti-v. septique très actif, soit par la réaction de fixation du complément.

5° Le sérum anti-v. septique neutralise, dans la plupart des cas, les souches de *B. chauvœi*. Il faut, en général, pour obtenir une neutralisation complète, employer des doses fortes (1/2 à 2 cent. cubes) de ce sérum, cependant inférieures à celles de sérum normal, qui atténue quelquefois l'action des cultures de *B. chauvœi*.

6° Le type classique du *B. chauvœi* présentant tous les caractères différentiels d'avec le v. septique est relativement rare. Le plus souvent, on rencontre des souches qui diffèrent les unes des autres soit par leurs caractères morphologiques (en culture

ou en surface du foie), soit par leurs caractères culturaux, biochimiques ou immunologiques. De telle sorte qu'en étudiant un grand nombre de souches provenant de la forme clinique classique de charbon symptomatique on réunit facilement toute la gamme de types intermédiaires entre le vibrion septique et le *B. chauvæi* qui ne perd jamais sa dernière attache à l'espèce dont il provient. On assiste donc à la transformation lente du vibrion septique en *B. chauvæi* dont l'individualisation n'est pas encore complètement achevée.

7° Nos recherches, quel que soit leur intérêt théorique, n'apportent pas de modification importante à la méthode de vaccination contre le charbon symptomatique. Cette vaccination, pratiquée soit d'après le dernier procédé de Leclainche et Vallée (vaccin amicrobien ou vaccin intégral), soit par des injections d'« agressine » de *B. chauvæi* (méthode surtout usitée en Allemagne, en Amérique et dans l'Afrique du Sud), a déjà donné des résultats remarquables.

Logiquement, on devrait encore augmenter les chances de succès en immunisant les bovidés par un vaccin polyvalent, préparé à la fois avec des cultures très virulentes de *B. chauvæi*, de *V. septique*, de *B. perfringens* et de *B. œdematiens*. Aux Etats-Unis, Scott a déjà commencé à procéder ainsi. Les expériences comparatives, exécutées sur une grande échelle, montreront s'il y a lieu de compliquer ainsi la préparation du vaccin anti-charbon symptomatique.

Les résultats de notre étude donnent, par contre, des indications formelles sur le traitement du charbon symptomatique en évolution. Lorsqu'on est en présence d'un cas clinique de cette infection, il ne faut pas se contenter d'injecter le seul sérum anti-*chauvæi*. Il est de toute urgence, sans attendre le résultat de l'examen bactériologique, de traiter l'animal malade par le mélange de sérum anti-*chauvæi* et de sérum antigangréneux polyvalent. L'emploi de doses massives par voie veineuse augmentera le pourcentage des bons résultats.

MÉCANISME PATHOGÉNIQUE DES FORMATIONS CAVITAIRES DU NÉVRAXE : PORENCÉPHALIE ET SYRINGOMYÉLIE

par C. LEVADITI et P. LÉPINE

en collaboration

avec M^{lle} R. SCHOEN (partie histologique).

Au cours de nos recherches sur l'encéphalite chronique provoquée chez le lapin par les virus du groupe herpéto-encéphalitique d'une part, sur l'encéphalo-myélite épizootique du renard d'autre part, il nous a été donné d'observer la formation de cavités dans le névraxe (encéphale et moelle épinière) dont la ressemblance avec les cavités porencéphaliques et syringomyéliques humaines est des plus frappante. Étant donné la pénurie de nos connaissances sur le mécanisme pathogénique de la porencéphalie et de la syringomyélie, il nous a semblé intéressant d'en entreprendre l'étude expérimentale, nous plaçant surtout du point de vue histogénétique. Les fruits d'une telle étude ne se sont pas fait attendre. Dans une série de notes présentées soit à la *Société de Biologie*, soit à l'*Académie de Médecine* (1), nous avons résumé nos constatations préliminaires. Nous désirons les exposer en détail dans le présent Mémoire. Celui-ci comporte deux parties : dans la première nous traitons des formations cavitaires constatées dans l'*encéphalite chronique du lapin* (virus herpéto-encéphalitique) ; dans la seconde, après avoir résumé nos connaissances actuelles sur l'*encéphalo-myélite épizootique du renard*, nous insistons sur la pathogénie de la *syringomyélie*.

(1) LEVADITI, LÉPINE et SCHOEN. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **100**, 1929, p. 326 ; **100**, p. 1007 ; **100**, p. 1166 ; **101**, p. 116 ; **101**, p. 881 ; *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 4 juin 1929, **101**, n° 21, p. 669.

PREMIÈRE PARTIE

FORMATIONS CAVITAIRES NÉVRAXIQUES
DANS L'ENCÉPHALITE CHRONIQUE DU LAPIN

La souche herpéto-encéphalitique C, isolée en 1920 d'un cas d'encéphalite humaine par Levaditi et Harvier (1) et entretenue par des passages réguliers sur le lapin (inoculations intra-cérébrales), a subi des modifications profondes quant à sa virulence pour cette espèce animale. Ces modifications ont été mentionnées déjà en 1926 par Nicolau (2), et étudiées en détail, en 1927, par Levaditi, Sanchis-Bayarri et Reinié (3). Ces auteurs ont montré que les changements de l'activité pathogène intéressent, à la fois, les *affinités cornéotrope, dermatrope et neurotrope*. En ce qui concerne cette dernière affinité neurotrope, ils ont conclu que l'atténuation de la virulence se traduit : 1° *par une grande variabilité dans la durée de l'incubation, comme dans celle de la maladie*; 2° *par le fait que, souvent, les passages intra-cérébraux s'arrêtent spontanément*; 3° *par la fréquence des cas de « NEURO-INFECTION MORTELLE AUTOSTÉRILISABLE »*.

Voici, en quelques mots, la signification de ces formes particulières de *neuro-infection* :

Levaditi, Sanchis-Bayarri et Schoen (4) ont montré, dès mars 1928, qu'*au cours de certaines infections à virus neurotropes il est possible que la mort survienne à un moment où les réactions inflammatoires du névraxe (réactions à caractères nettement défensifs) déterminent une stérilisation complète du germe inoculé*. Nous avons dénommé ce processus *neuro-infection mortelle autostérilisable* et l'avons découvert non seulement dans l'encéphalite et l'herpès (5), mais encore dans la rage,

(1) LEVADITI et HARVIER. Ces *Annales*, 30, 1920, p. 911.

(2) NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 95, 1926, p. 190.

(3) LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI et REINIÉ. Ces *Annales*, 41, 1927, p. 1292.

(4) LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI et SCHOEN. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 98, 1928, p. 911.

(5) LÉPINE. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 99, 1928, p. 388.

dans la *maladie herpétique du renard* (1) et dans l'*encéphalopathie toxoplasmique* (2). Rappelons, d'ailleurs, que déjà, en 1924, Levaditi et Nicolau (3) ont montré que les catarrhins inférieurs, en l'espèce le *Macacus cynomolgus*, inoculés avec le virus encéphalitique C, peuvent contracter une encéphalo-myélite mortelle, sans que, dans leur névraxe, on puisse découvrir des germes virulents pour le lapin, et cela malgré la présence d'altérations intenses d'encéphalite. Ultérieurement, Gildemeister et Herzberg (4) ont recueilli des observations analogues dans le domaine de l'herpès, observations confirmées récemment par Nicolau (5), alors que dans la poliomyélite, des données semblables ont été publiées par Jonesco-Mihaesti (6).

Notre conception est appelée à expliquer ce fait, en apparence paradoxal, à savoir que, la plupart du temps, il est impossible de déceler le virus dans le névraxe de sujets morts par suite d'une encéphalite épidémique aiguë ou chronique, ou d'une de ces encéphalopathies post-infectieuses [vaccine, rougeole, varicelle (7)], si à l'ordre du jour.

* *

Nous avons poursuivi l'étude des particularités acquises par notre souche encéphalitique C (8). L'affaiblissement de son affinité neurotrope s'est accusé à tel point, qu'afin de conserver le virus il nous faut en effectuer chaque passage sur quatre lapins, au lieu d'un seul. Convaincus de l'importance de la réceptivité de chaque sujet quant à l'issue des inoculations transcraniennes (facteur *organisme*), nous avons essayé d'augmenter les chances de succès en utilisant plusieurs lapins à la fois.

(1) LEVADITI, LÉPINE et SCHOEN. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **100**, 1929, p. 1007.

(2) LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, LÉPINE et SCHOEN. *Ces Annales*, **43**, 1929, p. 673.

(3) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **90**, 1924, p. 1371.

(4) GILDEMEISTER et HERZBERG. *Klin. Woch.*, **6**, 1927, p. 338.

(5) NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **101**, 1929, p. 338.

(6) JONESCO-MIHAESTI, TUPA et WISNER. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **99**, 1928, p. 12.

(7) Il est possible qu'il en soit de même de la *sclérose en plaques*, dont les multiples essais de transmission, réalisés récemment dans notre laboratoire, sont restés infructueux.

(8) La même souche « Levaditi-Strain » a été examinée, du point de vue de sa virulence pour le cobaye, par OLITSKY et LONG (*Journ. of experim. Med.*, **48**, 1928, p. 379).

Voici l'ensemble de nos observations :

Considérons une série de 112 passages cérébraux réalisés du 22 novembre 1928 au 24 janvier 1929, soit (le plus fréquemment) avec du virus frais, soit (exceptionnellement) avec du cerveau conservé dans la glycérine, à basse température. Alors qu'au début de son isolement la souche *C* conférait l'encéphalite avec une constance *quasi* mathématique, 34 de ces nouveaux passages (soit 30 p. 100) sont restés infructueux, en ce sens que les animaux inoculés ont survécu indéfiniment et que, *sacrifiés longtemps après, ils n'ont présenté aucune altération encéphalique*. Par ailleurs, chez 24 lapins (soit 21,4 p. 100), il y eut encéphalite, mais celle-ci évolua d'une manière chronique, ainsi qu'en témoigne la présence de lésions névrauxiques du type de celles que nous étudions dans un instant. Enfin, dans un troisième groupe d'animaux, nous avons constaté des cas de neuro-infections mortelles autostérilisables. Ces trois ordres de phénomènes sont prouvés par les exemples suivants :

1° *Arrêt brusque et total des passages.* — Des faits de ce genre ont été décrits dans le mémoire déjà cité de Levaditi, Sanchis-Bayarri et Reinié. En voici d'autres :

$$\begin{array}{l}
 \text{a) } \text{Lapins : } 977\text{C} \rightarrow 72\text{D} \rightarrow 139\text{D} \rightarrow 304\text{D} \rightarrow \left\{ \begin{array}{l} 293\text{D} \\ 294\text{D} \\ 295\text{D} \\ 296\text{D} \end{array} \right\} \left. \begin{array}{l} \text{Résultat} \\ \text{négatif.} \end{array} \right\} \\
 \qquad \qquad \qquad + \qquad \qquad + \qquad \qquad + \qquad \qquad + \\
 \qquad \qquad \qquad \text{le } 9^{\circ}\text{j.} \quad \text{le } 5^{\circ}\text{j.} \quad \text{le } 5^{\circ}\text{j.} \quad \text{le } 10^{\circ}\text{j.} \\
 \\
 \text{b) } \text{Lapins : } 116\text{D} \rightarrow 194\text{D} \rightarrow \left\{ \begin{array}{l} 742\text{D} \\ 743\text{D} \\ 744\text{D} \\ 745\text{D} \end{array} \right\} \left. \begin{array}{l} \text{Résultat négatif.} \end{array} \right\} \\
 \qquad \qquad \qquad + \qquad \qquad + \\
 \qquad \qquad \qquad \text{le } 7^{\circ}\text{j.} \quad \text{le } 5^{\circ}\text{j.}
 \end{array}$$

2° *Apparition de l'encéphalite chronique au cours d'une même série de passages.* — Il advient que parmi les quatre animaux d'un lot inoculé au même moment, avec la même émulsion virulente, certains succombent à une *encéphalite aiguë*, alors que d'autres montrent de l'*encéphalite chronique*. Il en fut ainsi des deux séries suivantes :

$$\begin{array}{l}
 \text{a) } \text{Lapins : } 845\text{C} \rightarrow 905\text{C} \rightarrow \left\{ \begin{array}{l} 32\text{D} \\ 33\text{D} \\ 34\text{D} \\ 35\text{D} \end{array} \right\} \left. \begin{array}{l} + \text{ le } 7^{\circ}\text{j. } \text{Encéphalite aiguë.} \\ \text{Survivent. Lésions chroniques.} \end{array} \right\} \\
 \qquad \qquad \qquad + \qquad \qquad + \\
 \qquad \qquad \qquad \text{le } 11^{\circ}\text{j.} \quad \text{le } 12^{\circ}\text{j.} \\
 \\
 \text{b) } \text{Lapins : } 1946\text{D} \left\{ \begin{array}{l} 237\text{D} : + \text{ le } 8^{\circ}\text{j. } \text{Encéphalite aiguë.} \\ 238\text{D} : \dots\dots\dots \text{Survit. Lésions chroniques.} \\ 239\text{D} : + \text{ le } 8^{\circ}\text{j. } \text{Encéphalite aiguë.} \\ 240\text{D} : + \text{ le } 11^{\circ}\text{j. } \text{Lésions chroniques. (Neuro-infection mortelle autost.).} \end{array} \right. \\
 \qquad \qquad \qquad + \\
 \qquad \qquad \qquad \text{le } 5^{\circ}\text{j.}
 \end{array}$$

3° *Neuro-infection mortelle autostérilisable.* — Par quatre fois, au cours de nos 112 passages, nous avons constaté cette évolution particulière de l'encéphalite provoquée par le virus C. Elle se manifestait par la mort tardive du lapin, consécutive à des troubles névraxiques et à des altérations chroniques intenses, alors que le système nerveux était totalement dépourvu de germes virulents (passages négatifs). Les exemples suivants en font foi :

a) *Lapins* : 904 C → 53 D → { 216 D }
+ + le 18^e } 217 D } *Résultat négatif.*
le 13^e j. jour (*lésions*
chroniques).

b) *Lapins* : 280 D → 400 D → { 642 D }
+ le 8^e j. + le 22^e j. } 643 D } *Résultat négatif.*
(*lés. chron.*).

En résumé : La virulence névraxique de la souche herpéto-encéphalitique C, isolée en 1920, continue à subir des modifications de plus en plus profondes. Cette mutation lente du germe se traduit, actuellement, par la fréquence des passages négatifs, par la possibilité d'encéphalites chroniques compatibles avec la vie, et par l'apparition de cas de neuro-infections mortelles autostérilisables. L'issue des inoculations intracérébrales dépend du conflit entre cette souche de virus encéphalitogène, progressivement atténuée, et la réceptivité variable des animaux. L'influence du facteur *organisme*, nulle lorsqu'il s'agit de souches herpétiques fortement neurotropes, est des plus manifeste ici. Certaines séries de lapins fournissent, en effet, un pourcentage d'encéphalites aiguës bien supérieur à celui d'autres séries. Il est possible d'augmenter cette réceptivité en changeant les conditions de vie de l'animal, en soumettant, par exemple, les lapins à une température ambiante relativement élevée (25 à 37°). Peut-être des influences saisonnières ou des changements de nutrition devront-ils être invoqués pour expliquer ces variations de la réceptivité; c'est ce que nous nous proposons d'étudier.

* *

Cette atténuation progressive de la virulence neurotrophe, pour le lapin, de notre souche encéphalitique C fut la cause déterminante de la fréquence des cas d'encéphalite chronique observés au cours de nos 112 passages. C'est ce qui arrive,

d'ailleurs, parfois, lorsqu'on expérimente avec des souches herpétiques dites *faibles*. Les encéphalopathies chroniques étaient plus rares, auparavant, dans notre Laboratoire, où elles ont été étudiées dès le début de nos recherches (1922); elles sont devenues infiniment plus fréquentes à l'heure actuelle. C'est ce qui a rendu leur examen histo-pathologique plus aisé et plus approfondi.

1° Particularités microscopiques des cavités porencéphaliques

Il résulte de nos observations, concernant plus de *trente cas*, que les lésions intéressent surtout la région de l'hippocampe,

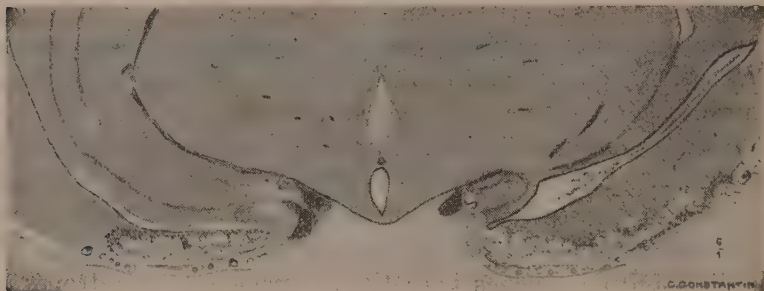


FIG. 1. — *Lapin 762D. Encéphalite chronique. Formations cavitaires porencéphaliques au niveau de la zone élective. Hémalum-éosine. Gross. : 6/1.*

donc la même *zone élective* où siègent ordinairement les altérations encéphalitiques aiguës. Ce qui frappe, avant tout, c'est la formation de cavités pluri-lacunaires, confluentes, visibles même à l'œil nu. Ces cavités peuvent siéger non seulement dans l'hippocampe, mais aussi au voisinage de la corne d'Ammon, tout contre la paroi des ventricules latéraux et dans l'écorce pariétale (fig. 1). Elles ont des dimensions variables, depuis une simple fente, à peine ébauchée, jusqu'à de véritables vésicules, parfois ouvertes dans les méninges. Cette disposition *en cratère* rappelle les cavités porencéphaliques humaines. Il s'agit, en somme, de lésions cavitaires dues à la fonte, à la liquéfaction des éléments constitutifs de l'écorce cérébrale. On peut suivre, pour ainsi dire, pas à pas, le mécanisme de leur

formation, depuis le processus initial de l'encéphalite aiguë jusqu'à l'épanouissement de la porencéphalie. Voici les différentes phases constatées :

I. PHASE DE L'ENCÉPHALITE AIGUE. — Rappelons, pour mémoire, la phase aiguë de l'encéphalite provoquée, chez le lapin, par injections transcraniennes de virus appartenant au groupe herpéto-encéphalitique, telle qu'elle fut décrite par Levaditi et Harvier (*loc. cit.*) dans leur premier Mémoire sur la maladie de v. Economo :

Les neurones, principalement ceux de l'hippocampe (*zone élective*), sont les premiers à se ressentir de la pullulation intranévraxique du germe. Ils offrent tous les signes d'une dégénérescence cytoplasmique et nucléaire, traduisant la pénétration du virus dans la cellule : achromatose, chromatolyse, fragmentation de l'axone et des dendrites, oxyphilie, corps de Lipschütz [*Neurocorps encéphalitiques* de Levaditi et Harvier (1)]. Peu après, des signes d'encéphalopathie aiguë, soit une diapédèse intense des polynucléaires, viennent s'ajouter à ces lésions cellulaires primitives. Les granulocytes se rapprochent des neurones dégénérés, s'infiltrant dans le tissu adjacent et entament le premier acte de la *neuronophagie*. Celle-ci aboutit à l'anéantissement total de la cellule nerveuse, laquelle est remplacée, comme dans la poliomyélite [Landsteiner et Levaditi (2)], par un amas de leucocytes à noyaux polymorphes. Ces leucocytes ne tardent pas à subir une dégénérescence hyaline et à montrer des signes de caryolyse et de caryorhexis, d'où apparition de masses chromatiques informes, éparpillées dans toute la région névraxique intéressée. Il est probable que le virus, après s'être multiplié dans les neurones, est, lors de la neurophagie, englobé par les polynucléaires, en même temps que des constituants de ces neurones. Il semble exercer sur les globules blancs la même influence nécosante qu'il manifeste à l'égard des cellules nerveuses.

Quoi qu'il en soit, à cette première phase, où les polynucléaires prédominent, succède une seconde phase *monocytaire*.

(1) LEVADITI. *Herpès et zona*. Paris, Masson éditeur, 1926.

(2) LANDSTEINER et LEVADITI, in LEVADITI. *Les Ectodermoses neurotropes*, Paris, Masson, éditeur, 1922.

Les vaisseaux, jusque-là entourés de granulocytes, offrent des manchons périvasculaires à monocytes. La périvascularite s'accroît, pour atteindre, parfois, des proportions considérables. En tous points semblable à celle qui caractérise la maladie de v. Economo (1), elle est constituée par des lymphocytes, des gros monocytes et des cellules plasmatiques. Parallèlement, les mononucléaires deviennent fréquents et remplacent, petit à petit, les polynucléaires dégénérés. C'est ici que la microglie de Rio del Hortega entre en jeu. Ainsi qu'il a été établi dès 1926 par Alberca (2), grâce à l'utilisation, dans notre Laboratoire, des méthodes d'Hortega (encéphalite, herpès, neurovaccin), la microglie se mobilise. Les cellules appartenant au mésoderme névraxique émettent des prolongements amiboïdes qui traversent dans tous les sens le système nerveux altéré. Quittant les parois vasculaires, ces éléments microgliaux se rapprochent des foyers neuronophagiques et commencent à exercer leurs fonctions phagocytaires. Ils englobent les détritits provenant de la fragmentation dégénérative des neurones, des axones, des granulocytes, et, par-dessus tout, phagocytent les lipoïdes résultant de la lyse des fibres myéliniques. D'où l'aspect mûriforme de ces éléments, dénommés, à juste raison, « *granulo-adipeux* ».

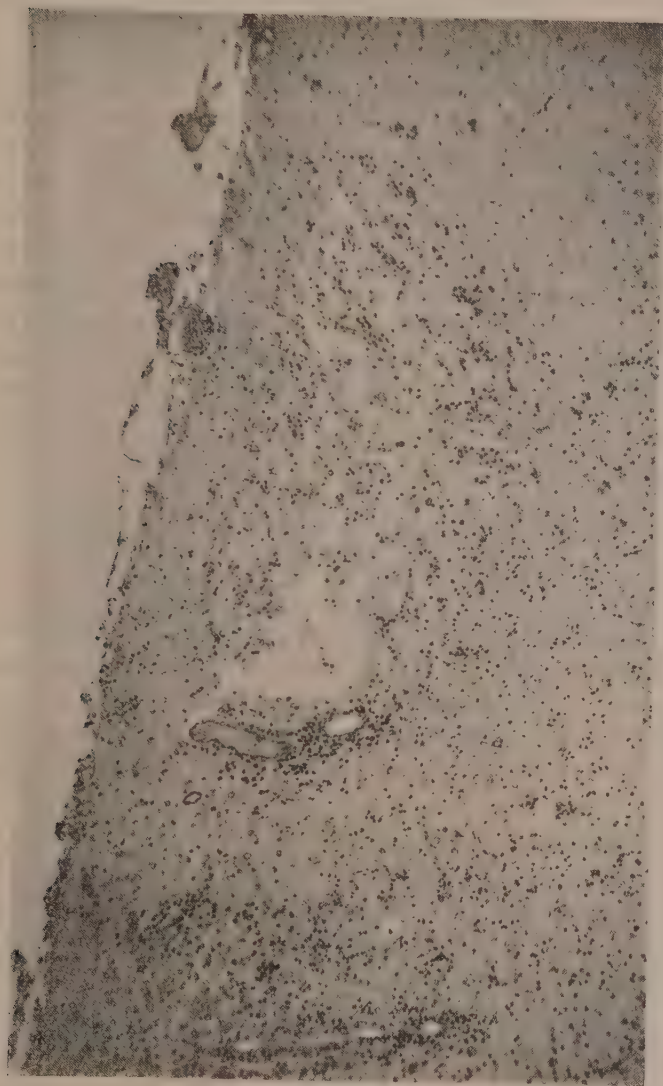
II. PHASE DE L'ENCÉPHALITE CHRONIQUE. — Les particularités histologiques de l'encéphalite chronique herpétique du lapin ont été parfaitement mises en lumière par Da Fano et Perdrau (3). Ces auteurs ont décrit les lésions névraxiques chez les lapins jouissant d'une immunité partielle, ou inoculés avec des germes ayant subi une certaine atténuation *in vitro*, ou encore infectés avec une de ces souches herpétiques dites « faibles », à incubation prolongée. Ils signalent, entre autres, les altérations profondes de la structure des diverses zones du cerveau, l'atrophie intense des neurones, la désintégration du névraxe, et, tout particulièrement, la présence de gros amas de

(1) V. ECONOMO. *Die Encephalitis lethargica*, Urban et Schwarzenberg, édit., Berlin-Vienne, 1929.

(2) ALBERCA. *Estud. histopath. de la encephalitis experimental*, Madrid, 1928.

(3) DA FANO et PERDRAU. *The Journ. of Pathology and Bacteriology*, 30, 1927, p. 67.

cellules granulo-adipeuses. D'après les savants anglais, cette encéphalite chronique du lapin ressemble plus à l'encépha-



[Fig. 2. ← *Lapin 85 D.* Encéphalite chronique. Début de porencéphalie dans la zone élective. Hémalum-éosine. Gross. : 400/4; Photo Jeantet.

lite humaine que la maladie expérimentale, considérée à sa période aiguë.

D'après nos propres investigations, c'est à partir de l'entrée

en jeu des éléments microgliaux granulo-adipeux que les altérations encéphaliques revêtent l'aspect caractéristique de l'encéphalopathie chronique. C'est à ce moment également que débute la formation des cavités porencéphaliques. Nous distinguerons deux moments dans l'évolution de ces cavités :

a) *Avant l'éclosion de la porencéphalie.* — Les constituants normaux du névraxe ont subi la désintégration décrite ci-dessus. Ils ont été remplacés par des cellules granulo-adipeuses de volume variable, à noyaux pauvres en chromatine, à inclusions lipoidiques abondantes et renfermant, parfois, des masses hyalines, se colorant en rose par le Giemsa lent. Ces cellules sont incluses dans un tissu de soutien dont la trame est formée par des éléments fusiformes (1), à noyaux allongés, tels des fibroblastes. C'est le pourtour des vaisseaux qui est le point de départ et de multiplication (par division amitotique, voire même parfois cinétique) de ces éléments microgliaux. On les voit constituer d'abord plusieurs couches à la surface des manchons monocytaires, puis se diriger loin de la paroi vasculaire. Ceci fait que *les manchons s'épaississent de plus en plus, et que leurs multiples couches cellulaires compriment les vaisseaux et en rétrécissent la lumière. Il est évident que, dans ces conditions, la circulation sanguine est gênée, et qu'il en est de même, par choc en retour, de la circulation lymphatique.* Sans qu'il soit question de thrombose proprement dite, ce rétrécissement des canicules sanguins provoque une *stase*, dont le rôle effectif dans la formation des cavités porencéphaliques nous apparaît comme indéniable.

b) *Début des cavités* (fig. 2). — Les cavités apparaissent d'abord *autour des vaisseaux*, ensuite dans le *parenchyme névraxique* envahi par les éléments microgliaux. En ce qui concerne le premier point, on constate assez fréquemment la naissance d'une cavité tout contre un manchon périvasculaire, offrant l'aspect d'une vésicule, soit entièrement vide, soit parsemée de rares monocytes libres. Pour ce qui a trait aux cavités sises en plein parenchyme nerveux, il y a lieu de distinguer la paroi et la cavité elle-même :

La paroi est formée par un tissu dense, où des lymphocytes et

(1) Ces éléments sont particulièrement aptes à fixer le *calcium* (v. p. 1482).

des cellules plasmatiques côtoient des éléments microgliaux non encore transformés en cellules granulo-adipeuses. Ces éléments ont un cytoplasme multipolaire, d'aspect nettement amiboïde, manifestement basophile, dépourvu d'inclusions. Parmi eux, il y en a qui sont étalés sur le bord nu de la cavité. Dans l'interstice, les axones et la myéline sont fragmentés, ce

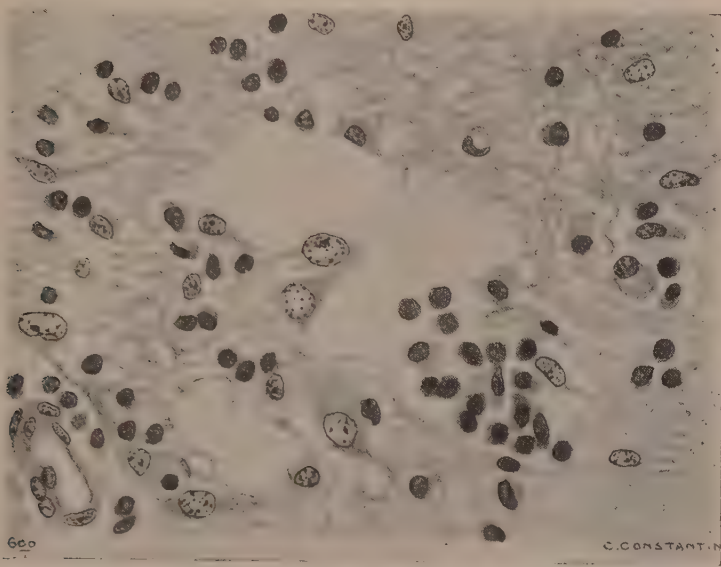


FIG. 3. — *Lapin 275 D. Encéphalite chronique.* Formation cavitaire au début de son évolution. Amas de lymphocytes à l'intérieur de la cavité. Giemsa. Gross. : 600/1.

qui confère au tissu un aspect granuleux et aréolaire (inclusion à la paraffine).

La cavité. — Au début de son évolution, la cavité offre l'aspect d'une fente à peine ébauchée (fig. 3), à l'intérieur de laquelle flottent quelques rares lymphocytes et cellules granulo-adipeuses (fig. 4). Plus tard, cette fente s'élargit et conflue avec d'autres fentes voisines, afin de former des cavités plus volumineuses (fig. 5). Celles-ci ont une *paroi festonnée*, pluricirculaire, et un contenu variable, suivant leurs dimensions et leur topographie. Au milieu d'une trame de soutien constituée par des cellules fusiformes d'aspect fibroblastique (voir plus

haut), apparaissent des lymphocytes, des gros mononucléaires, des plasmacytes, et surtout des éléments granulo-adipeux. On a l'impression qu'il s'agit d'une véritable poche remplie d'un liquide clair, où pénètrent, en se détachant progressivement de la paroi, les éléments cellulaires décrits ci-dessus (fig. 6). Les cellules microgliales à inclusions lipidiques augmentent de

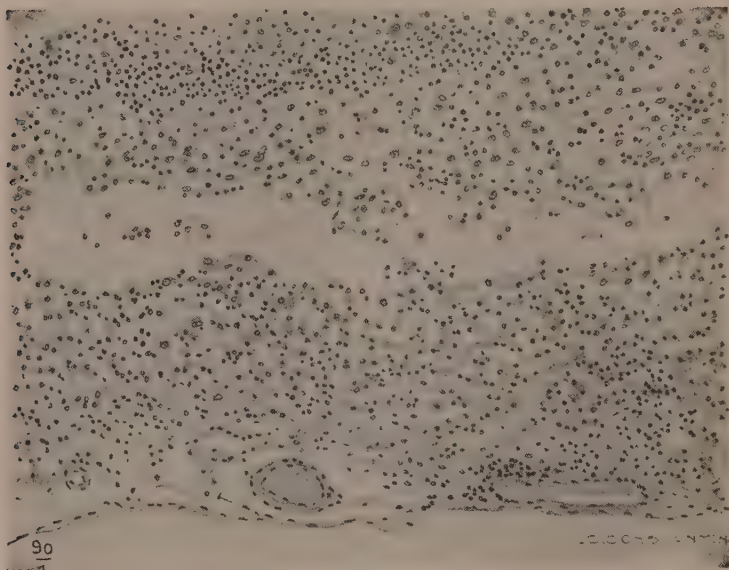


FIG. 4. — *Lapin 52D. Encéphalite chronique.* Début de formation d'une cavité porencéphalique au niveau de l'hippocampe. Giemsa. Gross. : 90/1.

volume (fig. 7 et 8). Soit du fait d'une segmentation amitotique des noyaux, soit par suite d'une soudure du protoplasme (*syn-cytium*), les cellules granulo-adipeuses se transforment souvent en *cellules géantes*, contenant de 6 à 10 noyaux centraux ou périphériques (1).

Finalement, et toujours par suite de la confluence des petites cavités, il se forme une solution de continuité intéressant toute l'étendue de l'hippocampe. Parfois la cavité porencéphalique

(1) Nous verrons plus loin que ces cellules géantes peuvent être le siège d'incrustations calcaïques.

est unilatérale, mais, le plus souvent, les deux hémisphères sont intéressés au même titre. Elle peut être hermétiquement close,

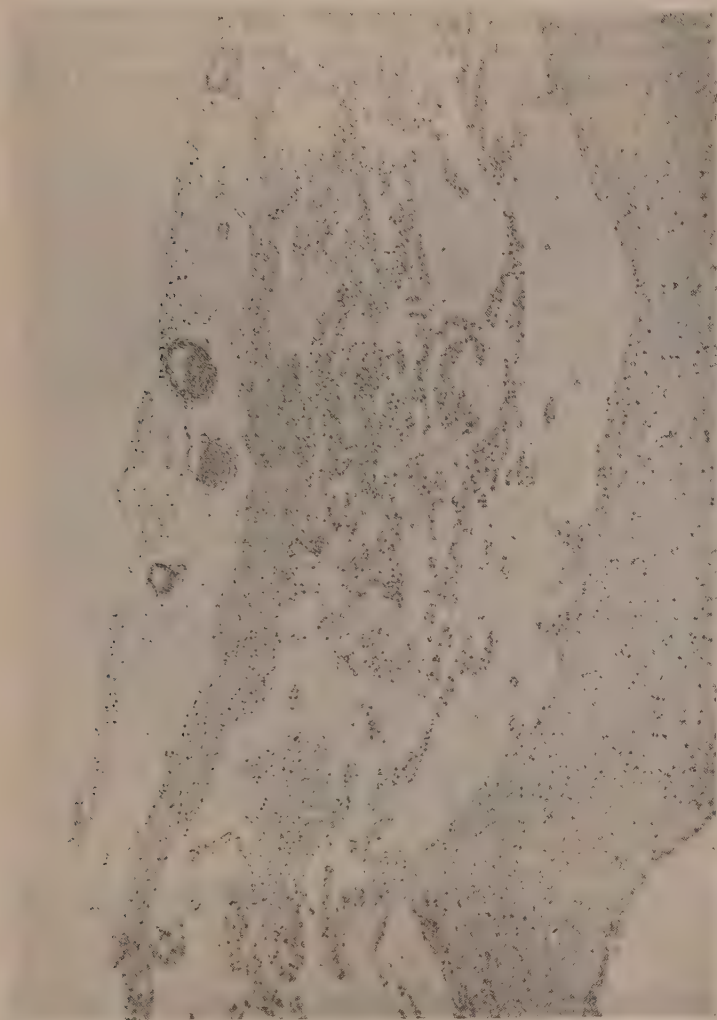


FIG. 5. — *Lapin 469 E. Encéphalite chronique. Formations cavitaires confluentes au niveau de la zone élective. Hémalum-éosine. Gross. : 400/1. Photo Jeantet.*

ou s'ouvrir vers le cortex, auquel cas elle se met en communication avec l'espace sous-arachnoïdien, provoquant ainsi un décollement partiel des méninges.

2° Mécanisme de formation des cavités porencéphaliques.

A notre avis, les cavités porencéphaliques ont un mécanisme pathogénique complexe, où deux facteurs au moins intervien-

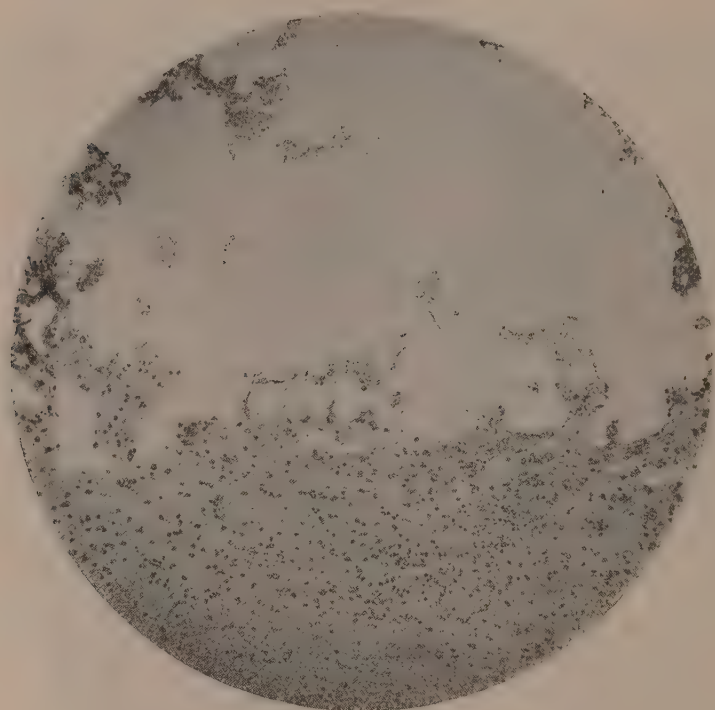


FIG. 6. — *Lapin 832 D. Encéphalite chronique.* Cavité porencéphalique. Fragments tissulaires flottant dans le liquide cavitair. Hémalun-éosine. Gross. : 400/1. Photo Jeantet.

nent. Le premier de ces facteurs est, sans nul conteste, le processus inflammatoire et dégénératif consécutif à l'action directe exercée par le virus sur les éléments cellulaires constitutifs de l'écorce cérébrale, neurones, axones, tubes myéliniques. Ce processus n'est pas sans déclencher une réaction microglie intense, dont le but est de débayer le terrain de tous les débris qui l'encombrent. De là cet englobement de la myéline par les

cellules granulo-adipeuses et le vide résultant de cette résorption des lipoides.

Le second facteur est représenté par les troubles de la circulation sanguine et lymphatique, suite d'une compression des vaisseaux par les manchons considérables qui les entourent. Sans que l'on puisse incriminer, ainsi que nous l'avons déjà dit, une

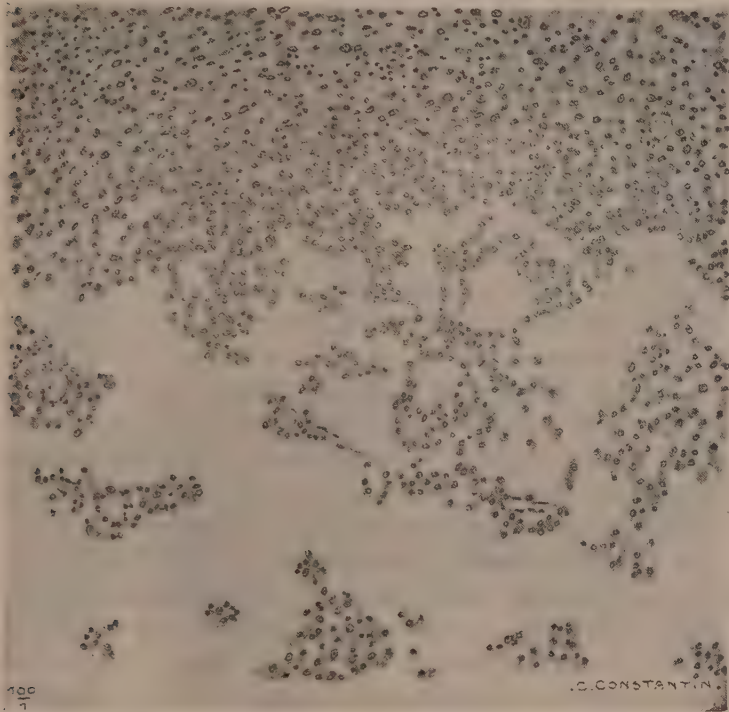


FIG. 7. — *Lapin 140 D.* Paroi de la cavité porencéphalique. Cellules granulo-adipeuses sous forme d'îlots dans la lumière de la cavité. Giemsa. Gross. : 100/1.

véritable thrombose vasculaire, le rétrécissement des artérioles, et surtout des veinules, suffit pour provoquer une stase circulatoire et, consécutivement, l'exsudation d'un liquide clair, transparent, non fibrineux (1). C'est ce liquide qui dissocie les

(1) Ces lésions provoquent, sans doute, des troubles profonds dans la sécrétion et la circulation du liquide céphalo-rachidien, lequel s'accumule dans les cavités porencéphaliques.

cellules microgliales, les détache de la paroi, distend les fentes et augmente les dimensions des cavités porencéphaliques.

En résumé : *altérations inflammatoires et dégénératives du parenchyme nerveux, réactions microgliales phagocytaires consécutives, stase circulatoire, ce sont là les principaux facteurs qui président à la genèse des cavités porencéphaliques apparaissant au cours de l'évolution de l'encéphalite chronique.* Nous verrons, lorsque nous étudierons le mécanisme pathogénique de la syringomyélie, que les mêmes facteurs interviennent au même titre.

*
* *

Y a-t-il quelque analogie entre ces formations cavitaires de l'encéphale chez le lapin et les cavités porencéphaliques de l'homme? Nous le pensons fermement. En effet, il suffit de comparer les données résumées ci-dessus aux travaux de Heschl, de Kundrat et surtout de Bourneville et Sollier (1) pour se convaincre de la réalité de cette ressemblance. « Signalée par Turner, parfaitement décrite par Cotard, qui commit la seule faute de ne pas lui donner son nom, la porencéphalie, disent Brissaud et Souques (2), peut être constatée non seulement chez les sujets qui succombent tardivement à une encéphalite infantile, mais encore chez le nouveau-né et le fœtus mort-né ». D'après Bourneville et Sollier, « il y a lieu de considérer deux formes de porencéphalie : la *porencéphalie vraie* et la *pseudo-porencéphalie*. La porencéphalie vraie est le résultat d'un arrêt de développement, et, par conséquent, est congénitale; la pseudo-porencéphalie est consécutive à un processus destructif, probablement dû à un trouble circulatoire et survient, soit pendant la vie intra-utérine, soit plus tard ». « La cavité n'équivaut pas en capacité à la masse de système nerveux soustraite au régime circulatoire. Ce qui la comble en partie, c'est une *production gliomateuse* adjacente et sous-jacente à sa paroi. Il n'est pas sans intérêt de faire remarquer que la gliomatose dont il s'agit ressemble de tout point à celle des gliomes primitifs. Qui plus est, le tissu de névroglie subit,

(1) BOURNEVILLE et SOLLIER. *Contribution à l'étude de la porencéphalie et de la pseudo-porencéphalie*, Paris, 1891.

(2) BRISSAUD et SOUQUES. *Traité de Médecine Bouchard et Brissaud*, 9, p. 273.

parfois, une *ossification* (calcification) partielle (1). » (Brissaud et Souques.)

Ainsi, tout y est : porencéphalie séquelle d'une encéphalite infantile, rôle des troubles circulatoires dans la genèse des cavités, importance des réactions gliomateuses (nous dirions

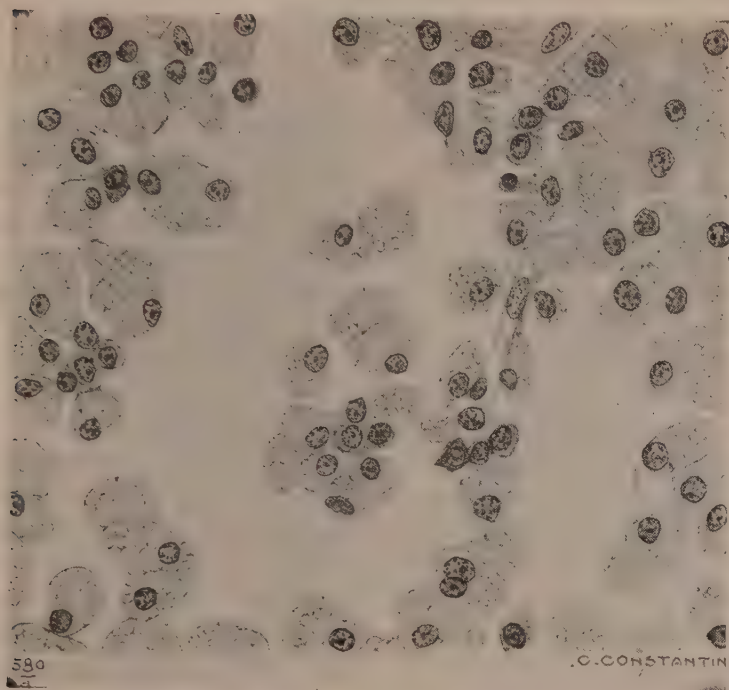


FIG. 8. — *Lapin 35 D.* Détails de structure de la paroi de la cavité porencéphalique. Cellules granulo-adipeuses microgliales. Giemsa. Gross. : 580/1.

actuellement : microgliales), voire même cette calcification dont il sera question ci-après. La porencéphalie ne représente pas, d'ailleurs, un argument pouvant être invoqué contre l'origine encéphalopathique infectieuse du processus. Ne savons-nous pas, depuis les travaux de Jankù (2) et de Magarinos Torres (3), travaux sur lesquels nous avons longuement insisté

(1) ZACHER. *Arch. fur Psychiatrie*, **21**, n° 58, 1889, p. 38.

(2) JANKÙ. *Casopis lekaruv ceskych*, **62**, n° 39-43, 1923, p. 215.

(3) MAGARINOS TORRES. *C. R. Soc. de Biol.*, **97**, 1927, p. 1778.

dans notre récent Mémoire sur l'*Encéphalo-myélite toxoplasmique* (1), que des encéphalites infectieuses (Protozooses à parasites du groupe de l'*Encephalitozoon cuniculi* ou des *Toxoplasma*) peuvent être réellement congénitales (2)?

3° Calcification.

(en collaboration avec M. Li Yuan Po [3]).

La calcification des éléments cellulaires entrant dans la constitution de certaines lésions névrauxiques chroniques humaines, telles que foyers encéphalitiques, ramollissement, paralysie juvénile, syphilis cérébrale, a été parfaitement étudiée. Spilmeyer (4) lui consacre une description détaillée et signale l'incrustation calcique des cellules nerveuses, des éléments microgliaux et des parois vasculaires, ainsi que la présence de dépôts de calcium au milieu des foyers dégénératifs [*globus pallidus*, Weimann (5)]. Suivant Hofmeister, le calcium ainsi précipité provient de la circulation sanguine et lymphatique, sa précipitation étant déterminée par des changements de l'état physique des colloïdes protecteurs. Schminke (6), à la suite de ses études sur l'encéphalite de Virchow, admet que la précipitation est en fonction de la quantité d'acide carbonique résultant de la respiration des tissus altérés; toute diminution de la teneur en CO_2 favoriserait cette précipitation. Les recherches d'Aschoff, von Girke, Nissl tendent à prouver que le fer peut s'associer au calcium lors de la précipitation de ce dernier, et que certains composés, se colorant en bleu foncé par la méthode de Nissl, représenteraient des fixateurs du calcium (Kalkfängeer).

Il était à prévoir que certaines infections expérimentales dues

(1) LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, LÉPINE et SCHOEN. Ces *Annales*, 43, 1929 p. 673.

(2) Rappelons que la porencéphalie a été étudiée, du point de vue expérimental, par Ranke, Spatz, Bickeles, Wagner, etc. (Cf. SPILMEYER, *Histopathologie des Nervensystems*, Springer édit. Berlin, 1922, p. 382).

(3) LEVADITI et LI YUAN PO, *C. R. Soc. de Biologie*, 1929, 101, p. 881.

(4) SPILMEYER. *Histopathologie des Nervensystems*, Springer édit., Berlin, 1922, p. 302.

(5) WEIMANN. Cité d'après Spilmeyer.

(6) SCHMINKE. *Zeitschr. f. d. gesam. Neurolog.*, 60, 1920, p. 290.

à des virus neurotropes, provocatrices d'altérations névraxiques chroniques, devaient, à une phase déterminée de leur évolution, déclencher une précipitation du calcium au niveau de ces altérations. En fait, Da Fano et Perdrau (1) décrivent la présence du calcium au niveau des lésions encéphaliques chez le lapin. Le calcium imprègne les cellules nerveuses de la *lamina pyra-*

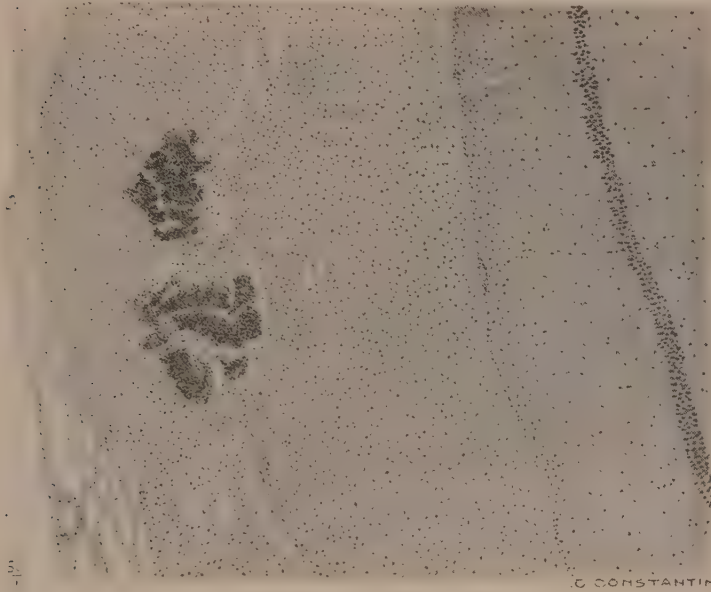


FIG. 9. — *Lapin 818 E. Encéphalite chronique. Virus Carnot. Encéphale (zone élective). Lésions chroniques. Calcification sous l'influence de l'ergostérol irradié. Ca en noir. Méthode de Crétin. Gross. : 50/1.*

midalis, du *stratum radiatum* et de la *lamina lacunaris* de la corne d'Ammon. Les auteurs emploient toutes les méthodes permettant d'identifier la nature calcique des concrétions découvertes par eux.

Nous avons étudié la question de la calcification des altérations névraxiques produites par notre virus herpéto-encéphalitique C chez des lapins ayant survécu à la période aiguë de la maladie et jouissant d'une immunité acquise solide. Notre

(1) DA FANO et PERDRAU. *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, 30, 1927, p. 67.

étude a été entreprise au point de vue : 1° de la topographie du calcium ; 2° de la fréquence du processus calcifiant ; 3° de l'influence que pourrait exercer l'*ergostérol irradié* sur l'intensité de la calcification des lésions névrauxiques.

1° **TOPOGRAPHIE DES CONCRÉTIONS CALCIFIQUES.** — Nous venons de décrire les principaux caractères de l'encéphalite chronique du

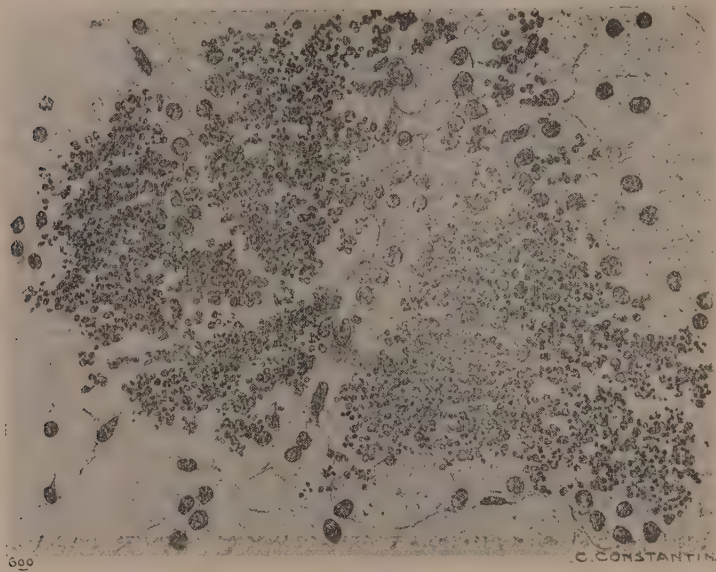


FIG. 10. — *Lapin 818 E. Encéphalite chronique.* Traitement à l'ergostérol irradié. Calcification des altérations cérébrales (Ca en gris-noir). Hématéine-éosine. Gross. : 600/1.

lapin (1), en insistant tout particulièrement sur la formation des cavités porencéphaliques. A un moment donné de l'évolution de ces altérations, le calcium apparaît sous forme de concrétions parfaitement colorables par l'hématoxyline et les méthodes électives de Kossa et de Crétin (fig. 9 et 10). Ces concrétions naissent dans le cytoplasma des cellules granulo-adipeuses d'origine microglie, dont l'abondance a été signalée par Da Fano et Perdrau et par Levaditi, Lépine et Schœn (*loc. cit.*).

(1) LEVADITI, LÉPINE et SCHOEN. *C. R. de la Soc. de biol.*, **101**, 1929, p. 116.

Des granulations calciques de dimensions variables incrustent le protoplasma vacuolaire de ces cellules. Par ailleurs, des pseudo-cellules géantes, à 6 ou 10 noyaux, provenant de la confluence des éléments granulo-adipeux, ou de la multiplication amitotique de leurs noyaux, apparaissent à la périphérie des formations cavitaires. Or, le calcium imprègne certaines de ces cellules et en masque les formations nucléaires (fig. 11). Enfin, çà et là, on décèle des concrétions calciques extra-cellu-

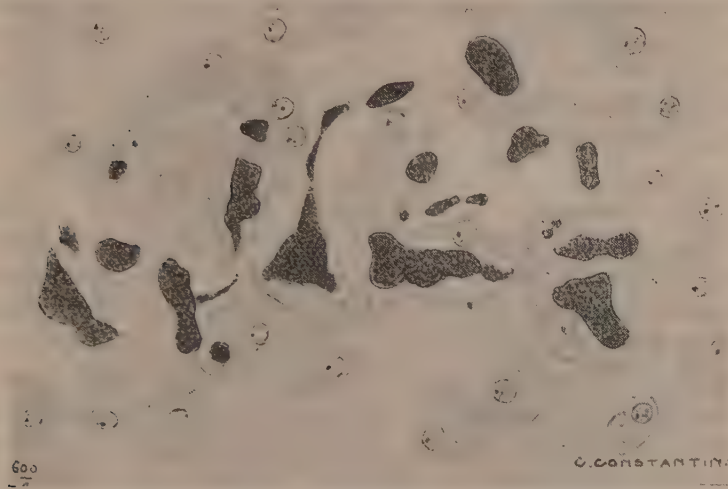


FIG. 11. — *Lapin 989 E. Encéphalite chronique. Traitement par l'ergostérol irradié. Incrustations calciques à l'intérieur des cellules granulo-adipeuses. Méthode de Crétin. Gross. : 600/1.*

lares, et aussi une imprégnation des neurones (fig. 12); ces derniers offrant alors l'apparence de cellules nerveuses colorées par la méthode de Golgi. En résumé, le calcium précipite au niveau des lésions d'encéphalite chronique, par suite d'un trouble du métabolisme calciqne intracellulaire, et apparaît d'abord dans le cytoplasma des éléments granulo-adipeux et des neurones altérés.

2° FRÉQUENCE DU PROCESSUS CALCIFIANT. — Nos examens ont porté sur 25 lapins, tous inoculés par voie intracérébrale avec la souche herpéto-encéphalitique C et ayant survécu de neuf à

cent cinq jours. Sauf un animal mort le neuvième jour, tous les autres lapins étaient porteurs d'altérations d'encéphalite chronique siégeant dans la zone élective, ou au voisinage de la corne d'Ammon et du ventricule latéral. Parmi ces 25 lapins, 10 montraient des traces de calcium au niveau de leurs altérations névraquiques, 3 des quantités appréciables, quoique relativement faibles, alors que chez les 12 autres le calcium était totalement absent, ce qui fournit un pourcentage de 51 p. 100 de résultats positifs. Nous n'avons révélé aucun rapport bien précis entre l'âge ou l'intensité de la lésion cérébrale et l'abondance des concrétions calciques. Ainsi le calcium était présent chez des lapins sacrifiés le douzième ou le quatorzième jour, tandis qu'il manquait totalement chez d'autres animaux examinés du trente-cinquième au cent cinquième jour.

3° INFLUENCE DE L'ERGOSTÉROL IRRADIÉ (*Stérogyl*). — Nous étudions depuis longtemps le mécanisme de l'action calcifiante du *Stérogyl* chez les animaux de laboratoire. Nos recherches, démontrant qu'aux doses thérapeutiques ce dérivé est parfaitement supporté par le lapin, la souris et les singes catharins, et qu'à des doses toxiques, de beaucoup supérieures à celles utilisées en pratique, il détermine de l'athérome aortique, ainsi qu'une néphrose calcique, seront publiées ultérieurement. Ces expériences nous ont conduit à rechercher si l'ergostérol irradié, administré par voie digestive à des animaux porteurs de lésions chroniques, telles l'encéphalite à virus neurotrope ou la tuberculose, était capable de déterminer une augmentation appréciable de la calcification de ces lésions. Plusieurs lapins inoculés longtemps auparavant (voie intracérébrale) avec la souche herpéto-encéphalitique C ont reçu, *per os*, des doses variables de *Stérogyl*. Chez trois de ces lapins, examinés trente-trois, trente-six et cent quatre jours après l'inoculation, nous avons constaté effectivement une augmentation assez considérable du calcium dans les altérations névraquiques, se traduisant par l'apparition d'abondantes concrétions, tant intra-qu'extra-cellulaires. Ces lapins avaient reçu respectivement 160, 180 et 484 milligrammes d'*ergostérol irradié* pendant toute la durée de l'expérience. Voici, à titre documentaire, le protocole d'un de nos essais :

Lapin 998 E. — Lésions chroniques intenses; méningite à mononucléaires et manchons périvasculaires monocytaires, surtout au niveau de la zone élective; formations cavitaires bilatérales; abondance de cellules, granulo-adipeuses; dépôts de calcium dans certaines cellules microgliales de forme allongée; gros foyers entourés de monocytes, contenant d'innombrables

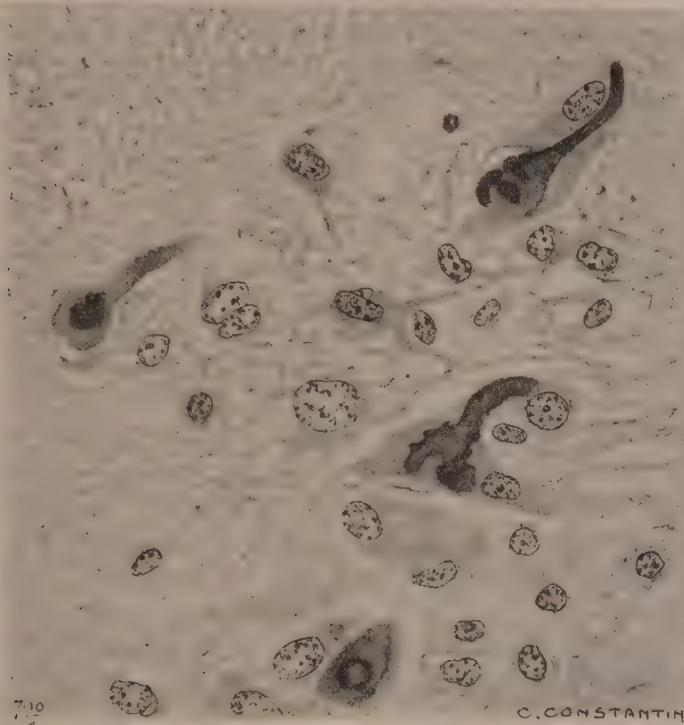


FIG. 12. — *Lapin 305 D. Encéphalite chronique*: Apparition de concrétions calciques dans les neurones et les cellules microgliales. Hémalun-éosine. Gross. : 700/1.

concrétions calciques, rondes, ovalaires ou sous forme de baguette; les cavités touchent le ventricule latéral et la corne d'Ammon.

Il en résulte : 1° Que les altérations névrauxiques du type chronique provoquées par des virus neurotropes, tel le germe herpéto-encéphalitique, ont une certaine tendance à se calcifier;

2° Que le calcium apparaît d'abord dans le cytoplasme des cellules granulo-adipeuses microgliales et des neurones, par suite d'un trouble du métabolisme calcique intracellulaire;

3° Que l'ergostérol irradié (STÉROGYL), administré par voie

buccale, intensifie la calcification des foyers d'encéphalite chronique et paraît aider à la réparation cicatricielle de ces altérations.

*
*
*

Ces modifications histologiques du névraxe, caractéristiques de l'encéphalopathie chronique [quels qu'en soient les agents étiologiques : virus encéphalitique, herpétique, neurovaccin ou *Toxoplasma cuniculi* (1)], se traduisent, *biologiquement*, par les deux phénomènes suivants : *stérilisation du système nerveux* et *immunité des animaux*, ordinairement réceptifs.

En ce qui concerne la *stérilisation du système nerveux*, tous les essais entrepris nous ont montré que l'inoculation d'émulsions préparées avec des fragments d'encéphales provenant de lapins atteints d'encéphalite chronique, pratiquée par les voies les plus diverses, reste infructueuse. Il est plus que probable que dès la fin de la phase aiguë de la maladie, en d'autres termes, dès que la neuronophagie a atteint son point culminant, le virus est complètement détruit *in situ*. L'apparition des réactions microgliales est un des premiers signes cytologiques de cette stérilisation. D'ailleurs, le cerveau ne tarde pas à acquérir des propriétés virulicides [Cf. Levaditi et ses collaborateurs (2)].

Quant à l'*état réfractaire*, de nature éminemment tissulaire et indépendant des propriétés microbicides des humeurs, il se manifeste partiel ou absolu, quelle que soit la voie d'injection choisie lors de l'inoculation d'épreuve. Il a été décrit déjà dans tous ses détails [Levaditi (3)], ce qui nous dispense d'y revenir ici. Dans l'encéphalite, l'herpès ou l'infection neurovaccinale [Levaditi et Nicolau (4)], comme, d'ailleurs, dans la névraxite toxoplasmique [Levaditi, Lépine, Sanchis-Bayarri et Schoen (5)] et l'orchite spontanée du lapin [Andrews (6)], le système tissulaire immunisé, en l'espèce le cerveau ou le tes-

(1) Cf. LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI, LÉPINE et SCHOEN. Ces *Annales*, 43, 1929, p. 673.

(2) LEVADITI, *Herpès et Zona*, Paris, Masson édit., 1926.

(3) LEVADITI, *Herpès et Zona*, Paris, Masson édit., 1926.

(4) LEVADITI et NICOLAU. Ces *Annales*, 37, 1923, p. 1.

(5) LEVADITI, LÉPINE, SANCHIS-BAYARRI et SCHOEN. Ces *Annales*, 43, 1929, p. 673.

(6) ANDREWS: *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, 31, 1923, p. 461.

ticule, acquiert la propriété de détruire le virus *in vivo*, et dans certaines conditions aussi *in vitro*, avec une extrême rapidité (en moins de deux heures):

Qui plus est, ces ressemblances, quant au mécanisme de l'état réfractaire, entre les encéphalopathies à virus appartenant au groupe des *Ectodermoses neurotropes* et les névraxites provoquées par des protozoaires (tel le *Toxoplasma caniculi*), se retrouvent également dans le domaine *purement histopathologique*. En effet, l'encéphalomyélite chronique à Toxoplasmes offre plus d'un point commun avec l'encéphalopathie chronique d'origine herpétique: le rôle de la microglie y apparaît tout aussi prédominant, la richesse en cellules granulo-adipeuses est la même. En outre, et c'est là le point capital, *il nous a été donné de constater dans le cerveau de lapins atteints d'encéphalomyélite toxoplasmique chronique des cavités porencéphaliques*, il est vrai moins développées que celles de l'encéphalite herpétique, mais tout à fait identiques quant à leur architecture cytologique (Cf. fig. 32, p. 714 de notre Mémoire déjà cité). Le mécanisme pathogénique de ces cavités toxoplasmiques n'est pas, d'ailleurs, différent.

Ainsi, tout nous conduit à conclure que les cavités porencéphaliques, suites de l'encéphalite chronique, peuvent reconnaître des facteurs étiologiques divers: ultravirus ou protozoaires. Elles ne représentent, en dernière analyse, qu'une manière particulière de réagir du névraxe, quelle que soit la cause déterminante qui intervienne.

DEUXIÈME PARTIE

CAVITÉS SYRINGOMYÉLIQUES

1° Encéphalomyélite épizootique du renard.

L'un de nous, lors d'un récent voyage aux États-Unis, a eu l'occasion de rencontrer à l'Université de Minnesota, au Laboratoire du professeur Laroson, les D^{rs} R. G. Green et M. R. Ziegler. M. Green a bien voulu le mettre au courant de ses investigations expérimentales et microbiologiques concer-

nant une encéphalite épidémique sévissant sur les renards des élevages nord-américains (fig. 13, 14 et 15). Les faits établis par MM. Green et Ziegler ont semblé offrir un intérêt de premier ordre en ce qui concerne les rapports entre l'encéphalite humaine et celle du renard, la symptomatologie de la maladie, la nature du virus, les lésions qu'il provoque, l'épidémiologie, etc...

M. Green nous ayant envoyé plusieurs renards provenant des mêmes élevages, ainsi que le virus provocateur de la maladie, nous avons entrepris nous-mêmes des expériences



FIG. 13. — Renard atteint d'encéphalite épizootique.
D'après M. Green.

analogues. Or, c'est au cours de ces expériences qu'il nous a été donné d'observer un cas typique de *syringomyélie*, nous permettant de préciser le mécanisme étiologique de cette affection cavitaire de la moelle épinière (1). Résumons d'abord nos recherches sur la maladie elle-même (2) :

Le virus. — Le souche de virus reçue de M. Green provenait de trois renards (n^{os} 1539, 1540 et 1700) morts d'encéphalite pendant l'automne 1928.

(1) Cf., au sujet des principaux caractères de l'encéphalo-myélite épizootique du renard, le travail récent de GREEN, ZIEGLER, DEWAY et SCHILLINGER. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 100, 1929, p. 327.

(2) LEVADITI, LÉPINE et SCHOEN. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 100, 1929, p. 1007.

Chaque échantillon contenait 20 p. 100 d'émulsion névraxique et 50 p. 100 de glycérine.

Expériences. — *Renards* : a) *Inoculation intracérébrale.* Jeune renard n° 2 (renard rouge du Canada). — Inoculation transcranienne (hémisphère gauche) de 1 cent. cube d'un mélange de trois échantillons de virus, le 24 janvier 1929 (anesthésie à l'éther). Rien de particulier pendant les trois premiers jours. Le quatrième jour, l'animal est couché sur le côté gauche, ne peut plus se relever, la tête rétractée en arrière (opisthotonos). Nystagmus latéral et dilatation pupillaire intense. Mouvements de mastication, salivation abondante, mouvements myocloniques et contractures intermittentes de la moitié droite du corps (opposée à l'hémisphère inoculé). L'animal est trouvé mort à 14 heures. A la nécropsie, on constate les méninges congestionnées,

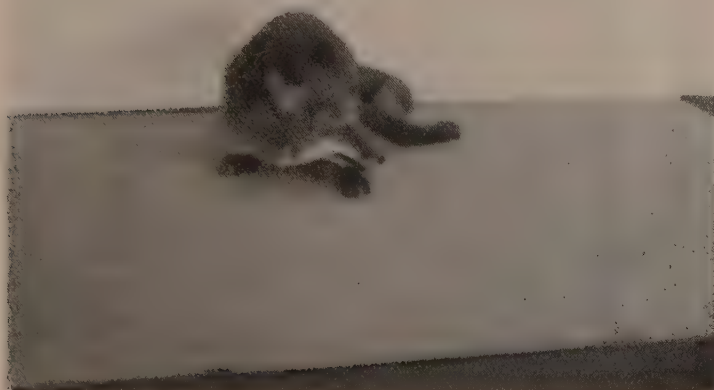


FIG. 14. — Renard atteint d'encéphalo-myélite épizootique.
D'après M. Green.

mais non adhérentes, et la substance grise corticale parsemée d'un piqueté hémorragique. Léger ramollissement de la zone corticale correspondant au point d'injection. Cultures de cerveau et de sang du cœur : stériles.

b) *Inoculation cornéenne.* — La même émulsion sert à badigeonner, après scarification, la cornée du renard 3. Aucune réaction locale. L'animal survit (même résultat négatif après inoculation dans la chambre antérieure).

c) *Inoculation intranasale.* — Renard 4. — La muqueuse nasale, préalablement scarifiée, est badigeonnée, à plusieurs reprises, avec la même émulsion. Aucune réaction locale. L'animal survit.

d) *Injection intramusculaire.* — Renard 5. — Injection de 3 cent. cubes de la même émulsion dans le muscle (cuisse gauche). Aucune réaction. L'animal survit.

Ces expériences montrent que seule l'inoculation du virus

glycériné par voie intracérébrale a conféré l'encéphalite au renard. La maladie, ayant débuté après une incubation de trois jours, a évolué avec une extrême rapidité (fait déjà signalé par Green et ses collaborateurs); elle s'est manifestée par des symptômes oculaires (nystagmus et dilatation pupillaire) et des troubles moteurs (paralysies intéressant les muscles du côté opposé à l'hémisphère inoculé, mouvements myocloniques). Par ailleurs, l'inoculation du même virus à la cornée n'a pas provoqué de kératite. L'injection de l'émulsion virulente par



FIG. 45. — Renard atteint d'encéphalo-myéélite épizootique.
D'après M. Green.

voie intranasale et intramusculaire n'a pas été non plus suivie de troubles morbides apparents.

Lapins. — Trois lapins inoculés par voie intracérébrale. *Lapin 986 D*, mort le quarante-deuxième jour de pleurésie purulente; absence de lésions névrauxiques. *Lapin 989 D*, mort le vingt-troisième jour. *Lapin 987 D*, sacrifié le quarante-cinquième jour; tous sans lésions névrauxiques.

Deux autres lapins ont été inoculés par voie cornéenne. Ils n'ont contracté ni kératite, ni encéphalite.

Mêmes résultats chez le jeune chat, le cobaye, la souris et un singe (*Macacus cynomolgus*).

Chien adulte. — Un chien n° 2 est inoculé par voie intracérébrale, le 4 février 1929. Le 14 du même mois, apparition d'une cataracte de l'œil correspon-

dant à l'hémisphère inoculé. L'animal succombe le vingt-quatrième jour, sans symptômes, ni lésions d'encéphalite. Passages négatifs sur le lapin.

Il résulte de l'ensemble de ces essais qu'aucune des espèces animales dont nous avons éprouvé la réceptivité (lapin, cobaye,

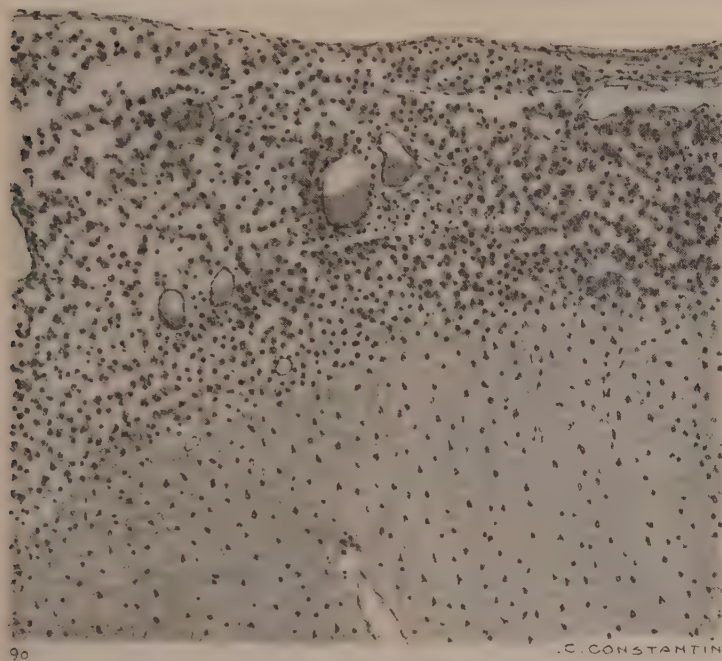


FIG. 16. — Renard n° 2. Encephalo-myélite épizootique. Ecorce occipitale. Lésions méningées. Infiltration monocytaire et cellules granulo-adipeuses. Giemsa. Gross. : 90/1.

souris, chien adulte, chat, singe catarrhinin) n'a réagi par des troubles nerveux apparents.

Examen histologique du névraxe du renard n° 2. — Écorce frontale gauche (point d'injection). Méningite corticale intense, constituée par de rares polynucléaires, de nombreux lymphocytes et de très nombreuses cellules granulo-adipeuses (fig. 16). Au niveau de la substance grise corticale, et par foyers disposés autour des vaisseaux, encéphalite aiguë : dégénérescence oxyphile des neurones (fig. 17), mobilisation et prolifération de la microglie, périvascularite monocytaire (fig. 18). Les altéra-

tions intéressent également certaines zones de la substance blanche sous-jacente. Hémorragies punctiformes. Écorce frontale droite : plaques de méningite à monocytes (lymphocytes, cellules plasmatiques) et foyers d'encéphalite. *Écorce pariétale*. Toute l'écorce est parsemée de mononucléaires, de rares polynucléaires et de cellules granulo-adipeuses. Lé-

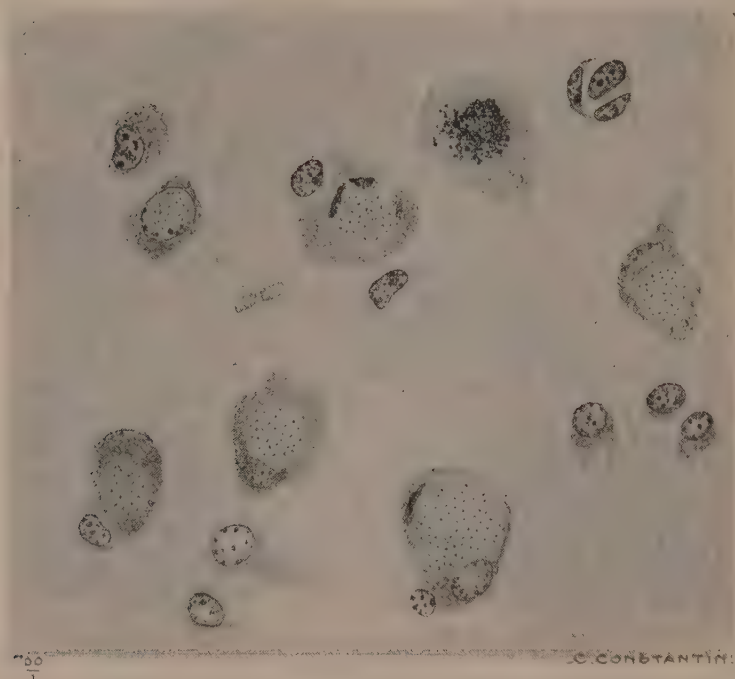


FIG. 17. — Renard n° 2. *Encéphalo-myélite épizootique*. Ecorce frontale. Dégénérescence oxyphile des neurones. Neurophagie par des cellules microgliales mobilisées. Giemsa. Gross. : 700/1.

sions très prononcées des cellules nerveuses : fragmentation de la chromatine nucléaire et oxyphilie totale du noyau et du cytoplasma. Autour de ces neurones oxyphiles, accumulation de cellules microgliales, réalisant le phénomène de la neuronophagie. A signaler, tout particulièrement, les hémorragies péricellulaires : le neurone, entouré de globules rouges, apparaît comme comprimé par les hématies extravasées (fig. 19). *Bulbe olfactif* : Périvascularite et petits foyers monocytaires.

Corne d'Ammon, hippocampe, noyaux centraux, pédoncule, protubérance : mêmes lésions, quoique moins prononcées. Aucune altération du *cervelet*, de la *moelle épinière* et des *ganglions spinaux*.

CONCLUSIONS. — Ces expériences préliminaires permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° *Du point de vue expérimental* : Le virus de l'encéphalo-

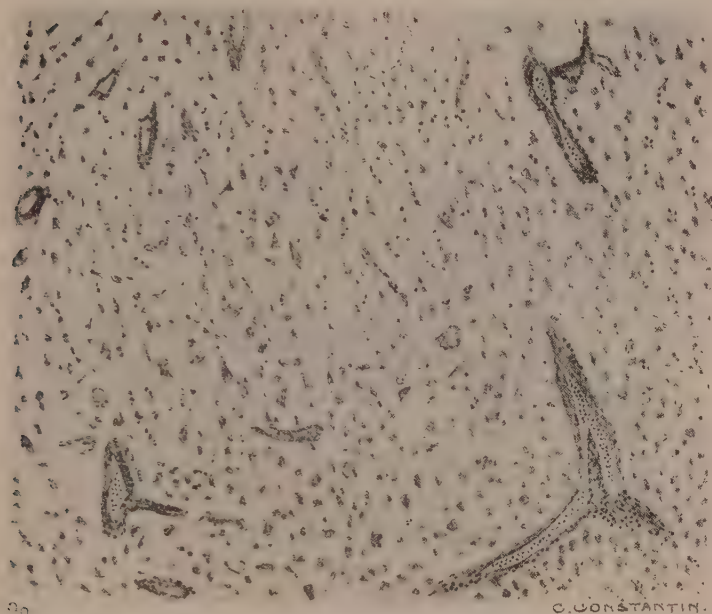


FIG. 18. — *Renard n° 2. Encéphalo-myélite épizootique. Ecorce frontale. Foyers d'encéphalite, périvascularite, lésions cellulaires et prolifération de la microglie. Giemsa. Gross. : 90/1.*

myélite épidémique du renard s'est montré virulent par voie intracérébrale, alors que, administré par les voies cornéenne, nasale ou intramusculaire, il n'a produit aucun trouble apparent. L'absence d'affinité cornéotrope nous autorise à le placer dans le groupe des *Ectodermoses neurotropes*, plus près des virus de la rage et de la poliomyélite que de ceux de l'herpès, de l'encéphalite et de la neurovaccine. L'ultravirus de l'encéphalopathie du renard ne paraît pas pathogène pour d'autre

espèces animales, telles le lapin, le cobaye, la souris, le chien (1), le chat et le singe.

2° *Du point de vue histo-pathologique : le virus de la maladie du renard se comporte comme un germe filtrable éminemment neurotrope. Il offre une prédilection marquée pour les neurones corticaux, dont il provoque la dégénérescence oxyphile totale, les transformant en véritables ombres cellulaires. Cette dégé-*

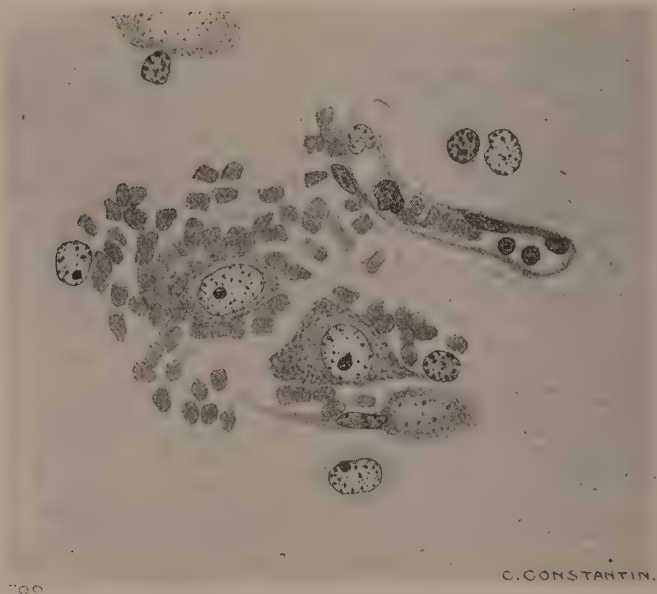


FIG. 49. — Renard n° 2. *Encéphalo-myélite épizootique*. Ecorce occipitale. Hémorragies autour des neurones. Eosine orange. Bleu de Unna. Gross. : 700/1.

nérescence neuronique primaire déclenche secondairement une réaction monocyttaire et microglieuse, aboutissant au phénomène de la neuronophagie. L'absence d'altérations nucléaires comparables aux lésions spécifiques provoquées par le virus herpétique chez le lapin et le singe (2), de même que l'oxyphilie

(1) Il est possible que le renard se comporte à l'égard du virus de l'encéphalite épidémique comme se comporte le chien vis-à-vis du virus de la maladie du jeune âge (immunité des renards adultes et sensibilité accusée des tout jeunes sujets). Cette opinion est admise par Green et ses collaborateurs.

(2) C. LEVADITI et P. LÉPINE. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1929, p. 518.

totale des cellules nerveuses, d'accord avec les données expérimentales, permettent de rapprocher le virus de l'encéphalite du renard du virus de la rage et de la poliomyélite.

2° Contribution expérimentale à l'étude étiologique de la syringomyélie (1).

S'il est exact que la syringomyélie, envisagée du point de vue clinique et histo-pathologique, est plus un syndrome qu'une entité nosologique, il n'en est pas moins vrai que nous ignorons presque complètement l'étiologie de cette affection névraxique. Certes, quelques auteurs ont envisagé l'hypothèse de la nature infectieuse du processus qui préside à la formation de certaines cavités médullaires, et nous nous réservons d'examiner plus loin les diverses opinions émises à ce sujet. Mais, à l'heure actuelle, aucune expérience n'est venue démontrer qu'un virus à caractères bien définis soit capable de reproduire, chez l'animal, les altérations caractéristiques de la syringomyélie. C'est un fait de ce genre que nous désirons signaler.

Au cours de nos recherches, il nous a été donné de constater chez un jeune renard inoculé par voie intracrânienne l'apparition d'une maladie nerveuse de courte durée, due à la formation de cavités médullaires, cavités dont nous avons réussi à préciser les phases évolutives et le mécanisme pathogénique. Voici les détails de nos observations :

EXPÉRIENCES : *Jeune renard rouge du Canada* n° 6, âgé d'environ un an. Le 29 janvier 1929, inoculation de virus glycérociné sur la cornée de l'œil gauche. Aucune réaction, ni locale, ni générale. Le 14 février 1929, nouvelle inoculation du même virus dans la chambre antérieure de l'œil opposé; même résultat négatif. Le 16 mars 1929, on prépare un mélange de la souche de virus originale de M. Green et d'une autre souche provenant d'un renard n° 2, mort d'encéphalite. Ce mélange est injecté, à la dose de 1 cent. cube, dans le lobe antérieur de l'hémisphère gauche du renard n° 6. Rien de particulier jusqu'au 23 mars. A ce moment, soit neuf jours après l'inoculation, on constate une paralysie presque totale du train postérieur, apparue assez brusquement et s'accompagnant de mouvements myocloniques des membres antérieurs. L'animal reste couché. Lorsqu'on l'excite, il se déplace avec difficulté, s'appuyant sur ses pattes antérieures. Ses mouvements sont désor-

(1) LEVADITI, LÉPINE et SCHÖN. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1929, n° 21, p. 669.

donnés, mais l'intellect semble intact. Il s'alimente encore, quoiqu'avec peine. Même état le lendemain. Le 28 mars, soit le troisième jour, la paralysie est presque totale; elle atteint les membres antérieurs. Les mouve-

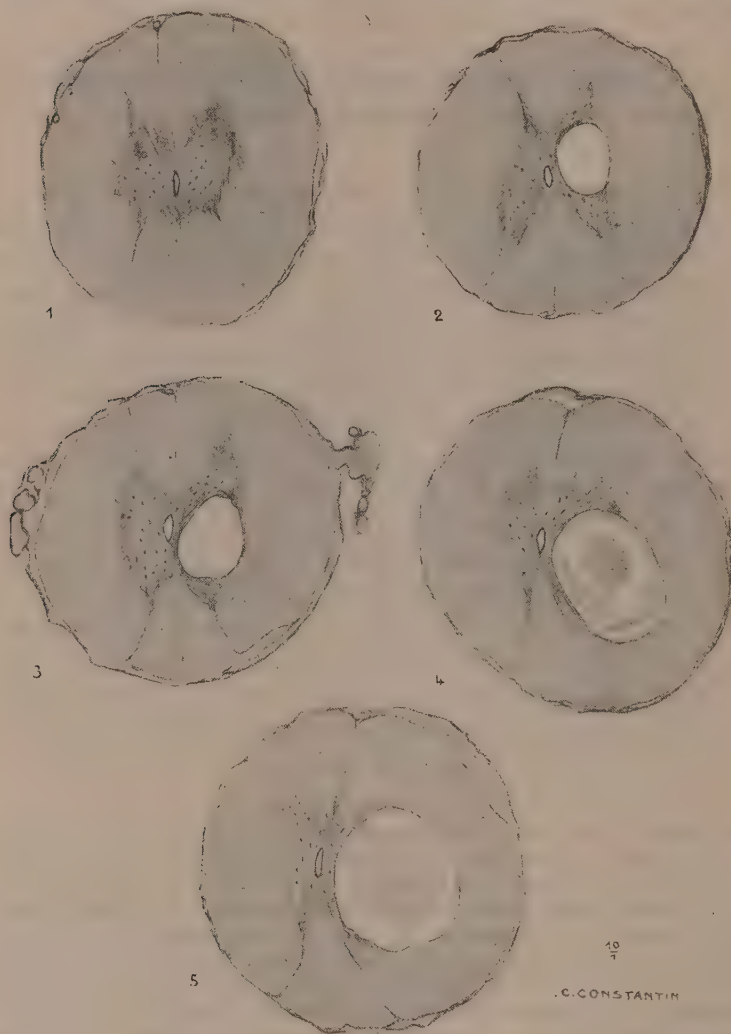


FIG. 20. — *Renard n° 6*. Divers segments de la moelle dorsale. Cavity syringomyelique. Gross. : 10/1.

ments myocloniques ont disparu, l'animal se déplace en se trainant. Le 31 mars, soit le sixième jour de la maladie, le renard reste couché et n'essaye plus de se relever lorsqu'on le touche. Mort sept jours après l'appar-

rition des premiers symptômes et seize jours après l'inoculation de virus (1).

Nécropsie. — Cerveau congestionné. Aucune altération macroscopique de la moelle, qui n'a pas été sectionnée, afin d'obtenir une meilleure fixation. Absence de lésion des organes. Estomac vide. Cultures du cerveau et de la moelle épinière : stériles.

Examen microscopique (pièces fixées au Bouin-Dubosc-Brazil).

L'écorce cérébrale, la corne d'Ammon, l'hippocampe, le



FIG. 21. — Renard n° 6. Moelle cervicale. Lésions hémorragiques et dégénératives au niveau des cordons postérieurs. Photo Jeantet.

cervelet, les noyaux centraux, la protubérance, le bulbe, les nerfs sciatiques, l'œil, sont exempts de modifications histologiques.

Moelle épinière. — La cavité syringomyélique, le plus sou-

(1) L'observation clinique de notre renard a été incomplète, pour la raison que nous croyions, au début, à une simple myélite infectieuse, sans soupçonner l'existence d'une syringomyélie cervico-dorsale, laquelle ne fut découverte qu'à l'examen microscopique de la moelle épinière.

vent unique, rarement double, commence vers le milieu de la moelle cervicale, atteint un diamètre d'environ deux millimètres (après fixation) au niveau de la moelle dorsale, puis diminue progressivement pour disparaître complètement vers les premiers segments de la moelle lombaire. Il s'agit, en

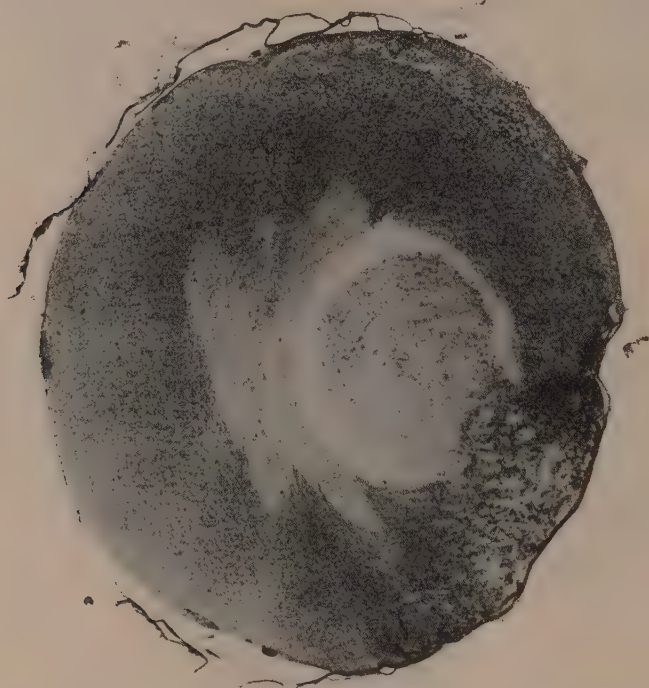


FIG. 22. — *Renard n° 6.* Moelle dorsale supérieure. Cavité syringomyélique contenant un bouchon. Lésions hémorragiques et inflammatoires au voisinage de la cavité. Photo Jeantet.

général, d'une cavité cylindrique ou aplatie dans le sens latéral, contenant, sur la plus grande étendue de son trajet, un bouchon central, nettement détaché de la paroi (fig. 20). Au niveau de la moelle cervicale, la cavité intéresse les cordons et une partie des cornes postérieures; elle est encore incomplètement formée, ce qui permet de préciser le mécanisme de sa genèse (fig. 21). Plus bas, elle se déplace vers la droite et occupe le faisceau pyramidal et la colonne de Clarke, tout contre la

substance grise (fig. 22, 23, 24 et 25). La cavité syringomyélique aplatit presque complètement les cornes antérieure et postérieure correspondantes. Le canal épendymaire, qui, à aucun endroit, ne communique avec la cavité syringomyélique, est comprimé latéralement et allongé d'avant en arrière.

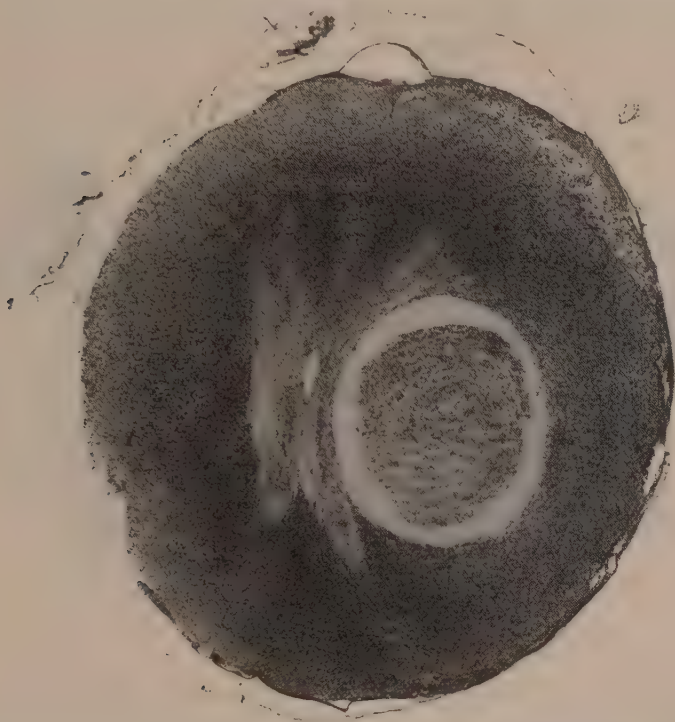


FIG. 23: — Ronard n° 6. Moelle dorsale. Cavité syringomyélique contenant un bouchon central. Photo Jeantet.

Du point de vue des détails histopathologiques, il y a lieu de distinguer :

1° La zone médullaire où le processus revêt les caractères aigus d'une myélite inflammatoire, dégénérative et hémorragique en évolution ;

2° La zone médullaire où la cavité syringomyélique est parfaitement constituée.

I. PHASE ÉVOLUTIVE. — Cette phase s'observe surtout au niveau des segments cervicaux moyens. Les lésions intéressent principalement les cornes et les cordons postérieurs (Goll et Burdach). La plupart des vaisseaux de la substance blanche offrent des parois atteintes de dégénérescence hyaline et sont entourés de manchons constitués par des monocytes (lymphocytes et rares cel-

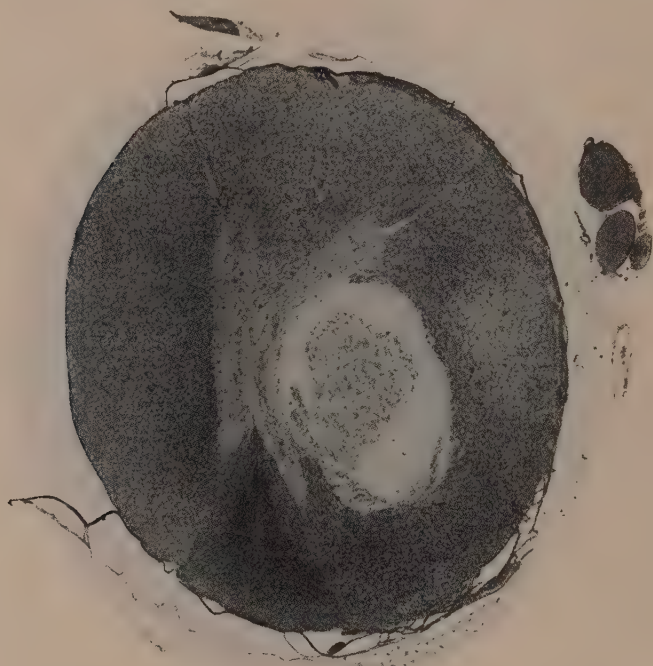


FIG. 24. — Renard n° 6. Moelle dorsale. Cavité syringomyélique contenant un bouchon central. Compression de la substance grise. Photo Jeantel.

lules plasmatiques). Leur lumière est rétrécie, certains d'entre eux montrent tous les signes d'une thrombose vasculaire. Tout autour, on décèle des foyers hémorragiques. Les hématies s'infiltrèrent entre les tubes myéliniques et deviennent la proie des cellules granulo-adipeuses d'origine microglieuse (*hémato-phagocytose*). En outre, la myéline est fragmentée, confluente, souvent réduite à l'état de fines gouttelettes, lesquelles sont phagocytées par les cellules microglieuses (fig. 26) (pl. XXII, fig. 5). De cette confluence, de cette liquéfaction de la myéline,

il résulte la formation de petites cavités à dimensions variables, à paroi constituée par des éléments microgliaux. Ce sont, d'ailleurs, ces éléments microgliaux qui forment la principale trame de ce tissu vacuolaire, dont les altérations offrent un triple caractère : *inflammatoire*, *hémorragique* et *dégénératif* (Cf. pl. XXII, fig. 2 et 4). Nous signalerons, en passant, la présence, entre les tubes myéliniques déliquescents, de « globes » de sub-

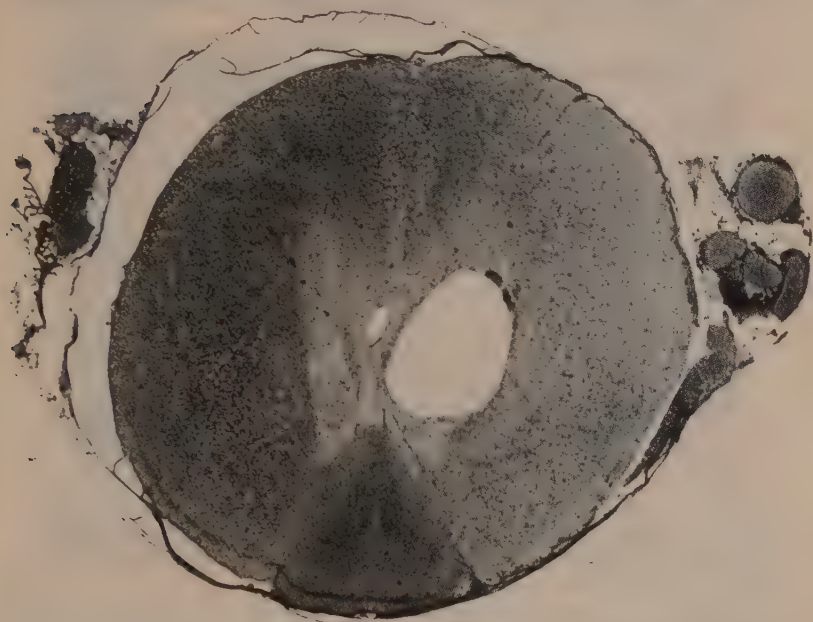


FIG. 25. — Renard n° 6. Moelle dorsale. Cavité syringomyélique. Photo Jeantet.

stance non lipodique, de nature très probablement protéique, se colorant en rose par le Giemsa, ainsi que l'existence de pigment ocre dans le cytoplasma de certaines cellules microgliales (Cf. pl. XXII, fig. 2).

Petit à petit, et par suite de la confluence des cavités microscopiques décrites ci-dessus, il s'en forme d'autres, sensiblement plus développées et d'aspect syringomyélique. Au niveau de la moelle cervicale, celles-ci tendent à s'ouvrir vers la base du triangle formé par les cordons postérieurs, mais plus bas, ainsi que nous l'avons déjà dit, une cavité unique apparaît vers les cordons latéraux (faisceau pyramidal croisé).

II. LA CAVITÉ SYRINGOMYÉLIQUE. — Sans nulle relation avec le canal épendymaire, la cavité syringomyélique offre une mince paroi constituée par une ou plusieurs assises de cellules microgliales. En aucun endroit elle n'est tapissée par des épithéliums épendymaires (fig. 27). Elle est, pour ainsi dire, sculptée à même la substance blanche et grise de la moelle dorsale. Le bouchon qu'elle contient est formé par des éléments cellulaires en voie de désagrégation. On en distingue à peine les noyaux

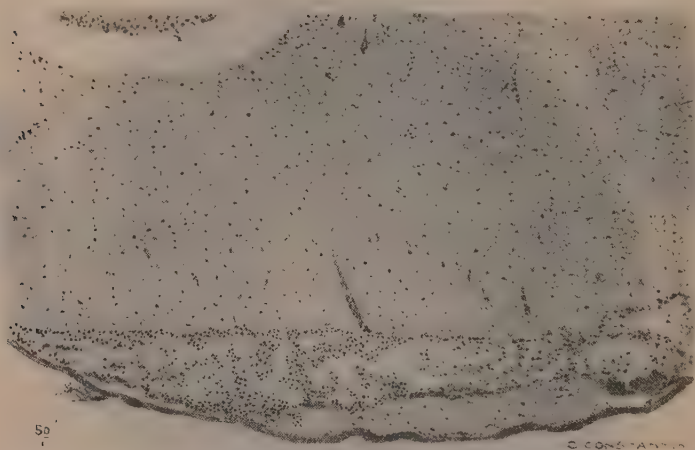


FIG. 26. — Renard n° 6. Cavité syringomyélique. Lésions inflammatoires et dégénératives dans la zone sous-méningée des cordons postérieurs. Eosine orange, bleu de Unna. Gross. : 50/1.

caryolysés, on n'en saisit pas bien le contour protoplasmique, mais on a, néanmoins, l'impression qu'il s'agit, en majorité, d'éléments d'origine microgliale ayant subi une autolyse presque totale.

III. ÉTAT DES NEURONES. — Ce processus n'est pas sans modifier profondément l'aspect de certains neurones médullaires. Ces neurones, principalement ceux des cornes antérieures de la moelle cervicale et dorsale, sont atteints de chromatolyse et d'achromatose (fig. 28); leurs noyaux montrent une hyperchromatose du nucléole, des déformations de la membrane nucléaire, ainsi qu'une fragmentation de la chromatine. L'achromatose partielle confère à la cellule nerveuse un aspect

bien particulier (Cf. Pl. XXII, fig. 3 et 6). Tout contre le noyau excentrique, il apparaît une masse arrondie ou ovale, finement granulée, colorée en rose-violet par le Giemsa, et donnant l'impression d'un kyste [analogie avec les kystes para-

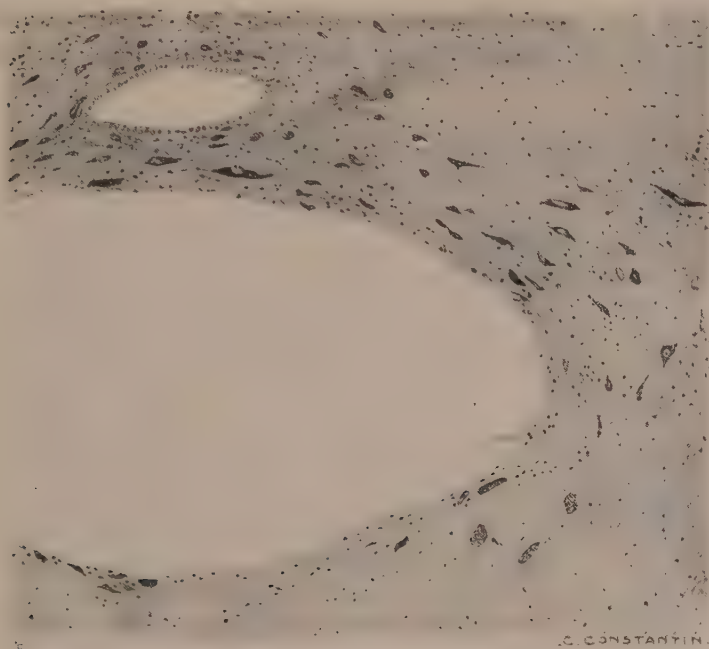


FIG. 27. — Renard n° 6. Moelle dorsale. Cavité syringomyélique. Compression de la substance grise et déformation des neurones. Eosine orange, bleu de Unna. Gross. : 70/1.

sitaires constatés par Levaditi et Sch n (1) dans certaines *Neuroprotozooses* (*Toxoplasma cuniculi*).

*
* *

En résumé, il s'agit d'une syringomyélie cervico-dorsale provoquée chez le renard par l'inoculation intracérébrale de l'*ultravirus neurotrope* de l'encéphalomyélite épizootique. Nos observations permettent de formuler les conclusions suivantes :

(1) LEVADITI et SCH N. C. R. de l'Acad. des Sc., 196, 1928, p. 1564.

1° C'est la première fois que l'inoculation d'un ultravirus neurotrope à une espèce animale réceptive déclenche l'apparition de lésions cavitaires de la moelle, absolument identiques à celles qui caractérisent certaines formes de syringomyélie humaine;

2° Il est particulièrement important de constater qu'un même virus, administré par voie transcranienne, provoque



FIG. 28. — Renard n° 6. Moelle cervicale. Corne antérieure gauche. Hémorragies et altérations cellulaires. Giemsa. Gross. : 70/1.

tantôt l'encéphalite, tantôt la myélite, tantôt, enfin, la syringomyélie. Il en résulte que *la genèse des cavités médullaires n'est pas tant sous la dépendance de la nature même du germe, que du terrain sur lequel celui-ci évolue et du caractère des premières lésions qu'il provoque*. La preuve en est également fournie par nos constatations (Cf. page 1466) ayant trait aux particularités acquises par notre souche encéphalitique C. Nous avons vu qu'actuellement, après de très nombreux passages sur le lapin, la virulence de cette souche s'est modifiée profondément, si profondément que son inoculation intracrânienne réalise,

chez certains sujets, une encéphalite typique, alors que chez d'autres elle engendre de véritables cavités porencéphaliques. Le même virus provoque donc chez un animal l'encéphalite, chez un autre des formations cavitaires, suivant l'évolution de l'infection névraxique, par conséquent suivant le terrain lui servant de milieu de culture ;

3° Le *mécanisme* qui préside à l'éclosion de certaines cavités syringomyéliques s'éclaire à la lumière de nos constatations microscopiques. Il est évident que, dans notre expérience, ce qui prédomine au niveau du foyer évolutif de la moelle cervicale, ce sont les *altérations inflammatoires*, les *lésions vasculaires* et le *processus dégénératif* qui s'ensuit. C'est là le point de départ des formations cavitaires, le *primum movens* de ce qui sera plus tard la véritable syringomyélie. C'est là que le virus commence à manifester sa présence, la syringomyélie, résultant de la lyse et de la coalescence secondaire de la myéline et du cylindraxe, n'étant qu'une conséquence indirecte de ces altérations inflammatoires et hémorragiques. Alors que chez la plupart des animaux l'ultravirus se borne à provoquer une myélite avec dégénérescence des neurones et des hémorragies de la substance grise, chez d'autres, apparemment plus rares, le même virus fait plus : il altère certains vaisseaux, les obstrue, produit des épanchements hémorragiques dans la substance blanche et, probablement par voie d'ischémie, il réalise la liquéfaction de la myéline et la fragmentation des cylindraxes. Les éléments microgliaux prolifèrent, afin d'exercer leur fonction phagocytaire, mais finissent par subir eux aussi une autolyse totale, d'où la formation de cavités, petites d'abord, confluentes et volumineuses par la suite. Tel est le mécanisme de formation de certaines syringomyélies d'origine infectieuse chez l'animal, et probablement aussi chez l'homme.

*
* *

Certes, ce mécanisme étiologique ne saurait être appliqué à toutes les formes de syringomyélie humaine. Nous sommes en parfait accord avec Guillaïn (1), lorsque, dans sa Thèse de 1902,

(1) GUILLAIN. *Thèse de Paris*, 1902, G. Steinheil, éditeur.

il affirme ceci : « Comme beaucoup d'affections du névraxe, la syringomyélie doit être considérée comme une modalité anatomo-pathologique qui peut être amenée par des facteurs multiples. Au point de vue pathologique, il n'y a pas une syringomyélie, il y a des syringomyélies ». Il faut considérer à part la syringomyélie due à des *néoformations névrogliales* [gliomes; Schlesinger (1)], au *traumatisme* [Minor (2)], à la *distocie* [Schulze (3)], aux *malformations congénitales*, où le rôle du canal épendymaire apparaît prédominant. Ici, le facteur infectieux ne semble pas exercer une influence capitale. Mais comment ne pas faire intervenir un tel facteur, lorsqu'on envisage les cas de syringomyélie où, soit la clinique, soit l'histopathologie, suggèrent l'intervention d'un agent morbide, ultravirus ou microbe? Parmi ces cas, il y a lieu de citer tout particulièrement celui qui fit l'objet d'une étude publiée en 1891 par Joffroy et Achard (4), où l'examen histologique révéla des modifications médullaires qui, à notre avis, ne laissent planer aucun doute sur leur nature infectieuse. A lire la description de Joffroy et Achard, on croirait avoir sous les yeux les préparations de la moelle de notre renard : cavité au niveau de la région cervicale entourée d'un exsudat amorphe qui dissocie et désagrège le tissu médullaire, petites hémorragies et thrombose vasculaire au voisinage. La membrane de la paroi est névrogliale. « Dans ce cas, disent les auteurs, la formation de la cavité et son agrandissement paraissent résulter de la désagrégation du tissu médullaire sous l'influence de la stase vasculaire » [opinion déjà émise par Langhans (5)].

Et que dire des observations qui font l'objet de la thèse de Guillaïn, sinon qu'elles concordent parfaitement avec la théorie de l'origine infectieuse de certaines syringomyélies? La première de ces observations concerne un homme âgé de vingt-neuf ans, qui, à la suite d'une blessure de la main, fait un phlegmon, lequel déclenche plus tard une polynévrite du bras correspondant, et, plus tard encore, une syringomyélie, dont Guillaïn

(1) SCHLESINGER. *Die Syringomyelie*, Vienne, 1902.

(2) MINOR. Congrès de Moscou, 1897.

(3) SCHULTZE. *Berl. klin. Woch.*, n° 39, 1897, p. 841.

(4) JOFFROY et ACHARD. *Arch. de Méd. expér.*, 3, 1891, p. 90.

(5) LANGHANS. *Virchow's Arch.*, 35, 1881, p. 1.

précise les particularités cliniques. Il en est de même de la seconde observation du même auteur, et aussi des cas de Eulenburg (1), Stein (2), Mies (3), qu'il cite. Des faits semblables devaient fatalement conduire les neurologistes, et tout particulièrement Pierre Marie et son élève Guillain, ainsi que Marinresco, à admettre l'origine infectieuse de certaines formes de syringomyélie, et faire dire à Guillain que l'« infection de la moelle par la voie des nerfs périphériques, par la névrite ascendante, peut être une cause de la syringomyélie ».

L'école de Pierre Marie n'est pas la seule à concevoir et à essayer de démontrer la réalité de certaines syringomyélies de nature microbienne; celle de Déjerine professait la même opinion. Nous en avons la preuve dans le travail de Hauser (1901) (4). Voici dans quels termes cet auteur s'exprime à ce propos : « Nous ne pouvons pas accepter que le canal central soit le *primum movens* du processus syringomyélique. Il n'est, à notre avis, que la voie d'apport d'un agent morbide étranger à l'organisme et qui réagit par son intermédiaire sur les éléments névrogliques et nerveux. Ainsi, l'hématomyélie d'une part, les malformations congénitales, d'autre part, ne sont pas des facteurs étiologiques suffisants du processus syringomyélique; ne serait-ce pas dans les propriétés spéciales de l'agent morbide qu'il faut chercher la raison des phénomènes histologiques qui aboutissent à la formation des cavités syringomyéliques? »

Or, voici que nos recherches viennent asseoir sur une base expérimentale solide l'étiologie infectieuse de certaines formes de syringomyélie, confirmant ainsi l'hypothèse formulée auparavant par Pierre Marie, Guillain, Hauser, entre autres.

Il nous reste à dire quelques mots au sujet de l'existence possible des syringomyélies spontanées chez les animaux, en particulier chez le chien. Malgré une enquête assez serrée, quoique incomplète, il ne nous a pas été donné de retrouver des cas semblables dans la littérature. Seul M. Roux nous dit avoir vu, en 1882, au laboratoire de Nocard, à Alfort, un chien chez

(1) EULENBURG. *Verein f. in Med.*, Berlin, mai 1896.

(2) STEIN. *Arch. f. klin. Med.*, 60, 1897, p. 21.

(3) MIES. *Münch. med. Wochen.*, n° 49, 1896, p. 452.

(4) HAUSER. *Thèse de Paris*, 1901, Roux, éditeur.

lequel notre regretté maître avait diagnostiqué une syringomyélie en évolution; M. Roux se souvient que ce diagnostic a été confirmé anatomiquement. D'ailleurs, l'allure et la démarche de l'animal, ainsi que les troubles de la sensibilité, paraissent bien plaider en faveur d'une maladie syringomyélique.

Il en résulte que *l'inoculation, par voie intracérébrale, du virus de l'encéphalite épizootique du renard, isolé par M. Green, peut provoquer, chez cette espèce animale, une maladie à évolution rapide, due à une myélite infectieuse, aboutissant à la formation de cavités syringomyéliques au niveau des segments cervical et dorsal de la moelle épinière. Certaines formes de syringomyélie humaine peuvent donc reconnaître une origine infectieuse.*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Qu'il s'agisse de virus neurotropes appartenant au groupe herpéto-encéphalitique, de Toxoplasmes, ou du germe filtrable de l'encéphalo-myélite épizootique du renard, leur action sur le névraxe peut, dans certaines conditions, déclencher la formation de cavités encéphaliques ou médullaires, dont la ressemblance avec les cavités porencéphaliques (pseudo-porencéphalie de Bourneville et Sollier) et syringomyéliques humaines est saisissante. L'étude du mécanisme qui préside à la genèse de ces lésions cavitaires expérimentales éclaire d'un jour nouveau la pathogénie des maladies analogues de l'homme. L'origine infectieuse, de même que le rôle du processus inflammatoire et dégénératif, d'une part, des troubles circulatoires, d'autre part, dans la production de ces altérations névrauxiques nous apparaissent comme absolument certains.

(Institut Pasteur et Fondation Matheson
pour l'étude des Encéphalites.)

LÉGENDE DE LA PLANCHE XXII

Toutes les préparations dessinées dans cette planche concernent la moelle épinière du Renard n° 6, atteint de syringomyélie cervico-dorsale, provoquée par l'inoculation transcranienne du virus de l'encéphalite épizootique.

FIG. 1. — *Moelle cervicale*. Coupe à la paraffine. Foyers hémorragiques dans les cordons postérieurs. Méthode de Curtis. Gross. : 30/1.

FIG. 2. — *Moelle cervicale*. Coupe à la paraffine. Foyers inflammatoires et hémorragiques au niveau des cordons postérieurs. Un vaisseau est entouré de lymphocytes et de cellules granulo-adipeuses. Hématies extravasées et rares macrophages contenant du pigment ocre. Giemsa. Gross. : 700/1.

FIG. 3. — *Moelle dorsale*. Coupe à la paraffine. Altérations des neurones de la substance grise au voisinage de la cavité syringomyélique. Déformation du cytoplasma, chromatolyse partielle. Dans une de ces cellules nerveuses, on constate une formation pseudo-kystique contenant de fines granulations colorées en rose par le Giemsa. Gross. : 370/1.

FIG. 4. — *Moelle dorsale*. Coupe à la paraffine. Etat de la substance blanche au voisinage de la cavité syringomyélique. Un vaisseau est entouré de très nombreux éléments microgliaux granulo-adipeux. Méthode de Curtis. Gross. : 600/1.

FIG. 5. — *Moelle dorsale*. Coupe à la congélation. Limite de la cavité syringomyélique. Fragmentation de la myéline et englobement des débris myéliniques par les macrophages d'origine microgliale. Méthode de Spilmeyer et indigo-picrocarmin. Gross. : 700/1.

FIG. 6. — *Moelle cervicale*. Coupe à la paraffine. Altération des neurones des cornes antérieures. Giemsa. Gross. : 40/1.

**AU SUJET DU MÉMOIRE
DE MM. ALDERSHOFF, PONDMAN ET POT :
« INJECTION INTRACÉRÉBRALE
DU VIRUS VACCINAL CHEZ LE SINGE »**

par G. LEVADITI.

MM. Aldershoff, Pondman et Pot viennent de publier dans *Ces Annales* (1) un mémoire concernant l'*injection intracérébrale du virus vaccinal chez le singe ; propriétés de la neurolapine*. Comme, à première vue, ce travail donne l'impression d'être en contradiction avec nos études sur l'encéphalite vaccinale du singe, il nous a paru utile de rappeler où en était la question avant que M. Aldershoff et ses collaborateurs s'attachent à son étude.

Levaditi et Nicolau (2) avaient, dès le début de leurs recherches, essayé de cultiver dans le cerveau du singe la souche de neurovaccin isolée par eux en 1923. L'expérience ayant fourni un résultat négatif, ils ont conclu que leur neurovaccin, très encéphalitogène pour le lapin et virulent pour les simiens inoculés par scarification cutanée, était inoffensif pour l'encéphale des catarrhinins inférieurs. Mais ayant repris ces essais en 1926, ils ont établi que la souche en question, après avoir subi de nombreux passages cérébraux sur le lapin, avait changé de caractères. Elle était devenue encéphalitogène non seulement pour les simiens inférieurs, mais encore pour le Chimpanzé (*Troglodytes niger*), chez lesquels elle déterminait une encéphalite vaccinale mortelle, dont ils ont parfaitement étudié la virulence et les caractères histopathologiques. Voici, d'ailleurs, leurs conclusions, reproduites par M. Aldershoff lui-même : « L'ensemble de ces constatations prouve que notre neurovaccin, avirulent par voie cérébrale

(1) ALDERSHOFF, PONDMAN et POT. *Ces Annales*, 43, 1929, p. 1268.

(2) LEVADITI et NICOLAU. *Ces Annales*, 37, 1923, p. 1.

pour les simiens inférieurs, alors qu'il n'avait subi qu'un nombre restreint de passages sur le lapin, a acquis depuis une virulence accusée, sans doute par suite de son adaptation au névraxe. A l'heure actuelle *ce neurovaccin* confère au Chimpanzé et aux catarrhinins inférieurs une névraxite mortelle, avec pullulation des germes dans tout le système nerveux central, à la condition, toutefois, que le virus soit introduit directement dans le cerveau. »

Ces conclusions n'étaient donc rigoureusement valables qu'en ce qui concernait *notre souche* de neurovaccin. C'est, en effet, l'étude de cette souche qui a permis à Levaditi, Nicolau et Sanchis-Bayarri (1) de découvrir, les premiers, la virulence du virus vaccinal pour le cerveau du singe, et de proclamer les différences histopathologiques profondes qui séparent l'encéphalite vaccinale expérimentale des simiens, de l'encéphalopathie dite post-vaccinale de l'homme. Vouloir généraliser, c'est donc outrepasser les conclusions de Levaditi et Nicolau.

Or, c'est précisément ce que font les auteurs hollandais. M. Aldershoff et ses collaborateurs, reprenant les essais de Levaditi et Nicolau, se demandent si des souches vaccinales autres que le neurovaccin sont capables de créer l'encéphalopathie chez le singe, après injection trans-cranienne. Ils réussissent à démontrer que le dermovaccin ou le testivaccin peuvent se comporter comme le neurovaccin. Mais de cette question nous ne nous sommes jamais occupé, l'ayant déjà étudiée maintes fois sur le lapin, animal de choix. Nous ne l'avons pas fait surtout parce que nous hésitions à administrer dans le cerveau du singe, animal coûteux, des pulpes dermovaccinales qui, malgré toutes les précautions prises, sont souvent contaminées. Le mémoire de M. Aldershoff et de ses collaborateurs donne, par suite, l'impression d'infirmier nos conclusions, alors qu'en réalité il les confirme dans ce qu'elles ont d'essentiel, tout en les complétant.

Les mêmes remarques peuvent être formulées au sujet des conclusions n^{os} 4 et 5 du travail des savants hollandais. Dans la conclusion n^o 4, M. Aldershoff dit « qu'il est possible de vacciner le *Macacus cynomolgus* si efficacement qu'il supporte,

(1) LEVADITI, NICOLAU et SANCHIS-BAYARRI. *Presse Médicale*, n^o 11, 5 février 1927.

sans aucun inconvénient, une revaccination intracérébrale ». Or, ce n'est là, encore une fois, qu'une confirmation sur une autre espèce animale de ce que Levaditi et Nicolau (*loc. cit.*) ont établi chez le lapin, à savoir *que l'immunité acquise par la voie cutanée entraîne l'état réfractaire névrauxique et inversement*. Dans la conclusion n° 6, il est question des caractères hémorragiques de l'éruption cutanée provoquée chez le lapin par le neurovaccin. Levaditi et Nicolau ont, les premiers, attiré l'attention sur les particularités de cette éruption, qu'ils ont opposées à celles des pustules vaccinales engendrées par le dermovaccin. Ici aussi, les savants hollandais confirment les constatations de Levaditi et Nicolau; et s'ils remarquent que le testivaccin possède, de ce point de vue, les mêmes particularités, c'est encore pour compléter les faits avancés par les chercheurs de l'Institut Pasteur.

Ajoutons que nos expériences anciennes ont fait l'objet de nouvelles recherches confirmatives entreprises sur le singe par M. Delorme (Pastoria) et par M. P. Lépine (Institut Pasteur), recherches qui seront publiées en détail prochainement.

Quelques mots encore au sujet de cette souche de vaccine que M. Aldershoff (1) et ses collaborateurs ont isolée du cerveau d'un enfant ayant succombé à l'encéphalite post-vaccinale. Nous contestons la valeur démonstrative de ces essais, comme, d'ailleurs, de tous ceux qui ont été relatés en Hollande et dans d'autres pays. En effet, rien ne prouve que les quelques germes vaccinaux constatés chez les lapins inoculés, soit sur la peau, soit dans le testicule, avec l'émulsion cérébrale des enfants atteints d'encéphalite post-vaccinale, proviennent réellement de l'encéphale. Rien n'est plus traître que l'expérimentation sur la vaccine, si elle est entreprise dans des milieux contaminés, et cela en dépit de toutes les précautions prises. Les chances de contamination spontanée sont si accusées, qu'à certaines époques de l'année nous nous faisons forts de provoquer facilement une orchite ou une kérato-conjonctivite vaccinales chez des lapins neufs, en leur inoculant, dans le testicule ou sur la cornée, n'importe quel produit stérile, voire

(1) ALDERSHOFF, Recherches faites sur un cas d'encéphalite post-vaccinale. Monographie publiée par le président du Conseil d'Hygiène hollandais, 1929.

même de l'eau salée. Or, M. Aldershoff sait tout ceci pour l'avoir entendu dire et surtout pour l'avoir lu dans diverses communications (1). Et si, malgré cela, il met en doute notre opinion, c'est qu'il n'a pas eu connaissance des recherches récentes de M. Kling (2) qui, travaillant dans un milieu non contaminé de vaccine, n'a jamais pu découvrir le moindre germe vaccinal dans l'encéphale de deux enfants ayant succombé vingt-quatre heures et quatre jours après le début d'une encéphalite post-vaccinale des plus graves.

Par ailleurs, même si l'on admet que les rares unités vaccinales décelées par M. Aldershoff dans le cerveau de ses patients proviennent réellement de ce cerveau, il n'y aurait rien d'étonnant à cela. On sait, en effet, que toute vaccination anti-variolique est suivie d'une généralisation du virus, d'une véritable septicémie (3). Quoi d'étonnant si, dans de telles conditions, on découvre des traces de virus dans le névraxe, surtout si celui-ci offre des altérations encéphalitiques pouvant faire point d'appel? Mais on n'est pas fondé pour cela à conclure que le vaccin jennérien représente l'agent étiologique de l'encéphalopathie post-vaccinale.

(1) LEVADITI et SANCHIS-BAYARRI. *C. R. Soc. biol.*, **97**, 1927, p. 371; NICOLAU et L. KOPCIOWSKA. *C. R. Soc. biol.*, **401**, 1929, p. 553.

(2) KLING. Rapport au Comité international d'Hygiène, Paris, octobre 1929.

(3) Fait que nous avons vérifié expérimentalement chez les simiens.

MÉCANISME DES LÉSIONS SEGMENTAIRES DU CERVEAU ET LEUR RÔLE DANS LA PATHOGÉNIE DE CERTAINS PROCESSUS GÉNÉRAUX ET LOCAUX,

par le Dr A. D. SPERANSKY (Léningrad).

(DEUXIÈME PARTIE)

VI

Une série de processus « locaux » déterminent des altérations focales du système nerveux central. Le mécanisme de ces modifications est, lui aussi, lié principalement aux agents nocifs provenant des tissus locaux, qui pénètrent dans le système nerveux central par la voie neuro-lymphatique. Il est donc inévitable d'admettre qu'un processus inflammatoire à la périphérie provoque, non seulement l'activité du mécanisme nerveux reflété, mais entraîne à tel ou tel degré la cellule nerveuse dans le même processus morbide. Dans les cas où l'agent nocif pénètre à la périphérie, dans la zone de ramification d'un des nerfs dont le noyau se trouve dans la région du 4^e ventricule, le processus provoqué peut devenir dangereux. Le même processus, même plus intense, localisé à un autre endroit, est supporté aisément par l'organisme. Ainsi un furoncle à la lèvre ou au nez (en général à la face) présente souvent de la gravité, tandis qu'au tronc et aux extrémités il n'offre d'autre inconvénient que d'être douloureux. L'angine diphtérique, scarlatineuse et toutes les autres angines, les différentes formes de pneumonie, etc., ont pour « complication » un trouble cardiaque. Les altérations fréquentes de l'activité du cœur sont souvent provoquées par des processus inflammatoires chroniques variés, ayant pour siège la région nasale et les cavités supplémentaires du nez. Les piqûres d'abeilles dans la région faciale et occipitale déterminent parfois des troubles graves et aboutissent même à la mort. La pathologie présente un grand

nombre d'exemples analogues. Parmi ces processus doit être rangée la péritonite aiguë diffuse. Elle offre dans un certain sens un intérêt particulier. En considérant séparément tous les appareils destinés à combattre l'infection et l'intoxication, situés notamment dans la cavité abdominale, on pourrait s'attendre à des résultats directement contraires à ceux qu'on observe en réalité. En dépit de l'abondance de la circulation sanguine, de la faculté particulière du péritoine à limiter le foyer inflammatoire, de la présence d'un appareil réticulo-endothélial considérable (l'épiploon y compris), etc., la péritonite, surtout la péritonite diffuse, peut être considérée comme une maladie mortelle. Une pareille discordance entre les prémisses et la conclusion doit trouver son explication. En possession des données expérimentales ci-dessus, nous avons naturellement cherché une explication de ce phénomène. Or les organes de la cavité abdominale ne sont liés au système nerveux central *que par la voie neuro-lymphatique directe et cette voie est représentée par le nerf pneumogastrique.*

Cette question a été étudiée expérimentalement par mes collaborateurs les D^{rs} M^{me} Bouchmakine et Pigalew. On prenait comme sujets d'expérience des lapins dont les deux pneumogastriques étaient préalablement sectionnés au niveau de l'œsophage, juste au-dessous du diaphragme. Certaines conditions techniques étant observées (éviter tout traumatisme superflu), les lapins, soumis à un régime alimentaire spécial (sans avoine et foin), supportent cette opération aisément. Cependant ils maigrissent peu à peu; leur mobilité et leur « propreté » diminuent. Une partie des lapins succombent à la pneumonie ou à la perforation de l'estomac, surtout quand ils reçoivent des aliments secs et grossiers. Dix à quinze jours après guérison de la blessure opératoire et cicatrisation de la lésion faite dans la région de l'œsophage, nous infectons ces lapins avec une culture de staphylocoque « septique », spécialement virulent pour les lapins. Cette culture a été obtenue par nous du D^r Gach, à Kiew. Il y a déjà deux ans que nous avons utilisé cette culture dans différentes expériences sur les lapins, et depuis elle n'a rien perdu de sa virulence. 1/100 de la culture âgée de vingt-quatre heures de ce staphylocoque, en injection intra-veineuse, tue le lapin en dix à vingt heures. L'action de 1/20

à 1/30 de cette culture est absolument la même lorsqu'on l'injecte dans le péritoine. L'effet est très précis et, en se servant des doses indiquées ci-dessus, aucun lapin infecté n'a survécu. Nous avons choisi pour notre expérience la dose de 1/15 à 1/20 de la culture âgée de vingt-quatre heures, sûrement mortelle, et habituellement en vingt-quatre heures. Nous prenions comme contrôle des lapins normaux du même poids, que nous infectons en même temps que les lapins d'expérience avec la même dose de virus introduit dans le péritoine. Les résultats de ces expériences sont présentés dans deux tableaux extraits de l'article des D^{rs} M^{me} M. P. Bouchmakine et I. A. Pigalew.

La comparaison de ces deux tableaux montre que la section des deux nerfs pneumogastriques du lapin, au-dessous du diaphragme, n'empêche d'aucune façon la lutte de la cavité abdominale contre l'infection. Au contraire, le degré de résistance de cette cavité à l'infection s'accroît. Sur 12 lapins, 5 guérissent, quoique, je le répète, aucun lapin témoin ne résiste à l'infection. Les lapins « dévagués » ne pouvant, en fait, être considérés comme sains et périssant en réalité facilement pour maintes raisons, la différence mentionnée acquiert une importance encore plus grande.

La cavité abdominale, ayant perdu la connexion nerveuse principale de ses organes avec le système nerveux central, n'a pas été atteinte dans sa faculté de lutter contre l'infection et l'organisme entier y a même gagné. Ce fait pourrait être expliqué par la rupture de l'axe du réflexe direct des organes de la cavité abdominale sur le cœur, produite par la section des pneumogastriques ou nerfs vagues (expérience de Goltz). Mais une telle explication ne suffit pas. Nous l'avons vérifiée par une autre expérience. Nous avons constaté qu'en infectant des lapins un à deux jours après la section des nerfs vagues, tant que les soudures n'ont pas bien isolé le lieu de l'opération à l'œsophage, ces lapins succombent avec la même rapidité, et même plus rapidement que les témoins. Les fentes des troncs nerveux sectionnés, semble-t-il, ne réussissent pas jusqu'alors à s'isoler de la cavité abdominale, ni à se fermer, tandis que les communications réflexes avec le bulbe se rompent au moment même de la section des nerfs.

Cette question a trouvé sa réponse définitive dans les expé-

TAB. I.

NUMÉRO du lapin	POIDS en grammes	DATE de l'infection	DOSE	RÉSULTAT	DURÉE DE LA SURVIE
325	4.650	12 avril 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	18 heures.
464	4.650	42 avril 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Environ 24 heures.
660	4.650	42 avril 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Moins de 24 heures.
675	1.770	42 avril 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	15 heures.
667	4.950	42 avril 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Environ 15 heures.
204	4.430	4 mai 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Environ 10 heures.
665	2.050	4 mai 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Environ 12 heures.
611	2.400	4 mai 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Environ 10 heures.
668	4.250	9 mai 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Plus de 8 heures.
469	2.750	9 mai 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Plus de 3 jours.
612	4.700	9 mai 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	14 heures.
254	1.700	15 juin 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	43 heures.
666	4.450	15 juin 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	43 heures.
370	2.270	15 juin 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	43 heures.
282	2.230	15 juin 1928.	1/5-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	5 jours.

TAB. II.

NUMÉRO du lapin	POIDS en grammes	DATE DE LA SECTION du nerf vague	DATE de l'infection	DOSE	RÉSULTAT	DURÉE DE LA SURVIE
341	4.850	23 mars 1928	12 avril 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Guérison.	Observ. 23 jours.
908	4.500	31 mars 1928.	42 avril 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	15 heures.
347	4.700	14 avril 1928.	4 mai 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	7 jours.
673	4.950	18 avril 1928.	4 mai 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	7 jours.
501	4.720	48 avril 1928.	4 mai 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Guérison.	Observ. 14 jours.
669	4.700	19 avril 1928.	4 mai 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	2 jours.
658	2.770	20 avril 1928.	9 mai 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Guérison.	Observ. 12 jours.
543	2.350	20 avril 1928.	9 mai 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	20 heures.
374	4.700	24 mai 1928.	15 juin 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Guérison.	33 heures.
404	4.340	1er juin 1928.	15 juin 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Mort.	Observ. 9 jours.
283	2.500	2 juin 1928.	15 juin 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Guérison.	4 jours.
441	4.800	4er juin 1928.	15 juin 1928.	1/45-1/20 de culture de 24 heures.	Guérison.	Observ. 9 jours.

riences du Dr P. W. Manienkow, qui a constaté qu'au cours d'injections du même staphylocoque à doses minimales ($1/80$ à $1/100$ de culture de vingt-quatre heures) aux lapins normaux, *non pas dans la cavité abdominale, mais dans la paroi de l'estomac ou bien dans le gros intestin, des symptômes différents se développent. Les premiers lapins succombent très rapidement (aucun ne survécut plus de dix à quinze heures). L'estomac présente tous les symptômes d'une inflammation violente. Il se manifeste dans la cavité abdominale une inflammation prononcée de tous les organes, ainsi qu'une exsudation séro-sanguinolente. Les lapins du second groupe, dans un grand nombre de cas, ne succombent pas ou survivent pendant deux à huit jours. Aux endroits de l'injection, dans la paroi du gros intestin, les symptômes inflammatoires sont peu apparents ou nuls. Les symptômes de péritonite diffuse sont parfois si faiblement prononcés, qu'on est forcé de considérer comme cause de la mort, non la péritonite, mais l'infection par le staphylocoque « septique ». Des expériences analogues faites avec la toxine tétanique ont donné les mêmes résultats quant à la durée de survie des lapins inoculés.*

Nous devons donc distinguer, au cours de la péritonite, deux processus qui, quoique différents, sont tout de même liés l'un à l'autre : un processus inflammatoire au sein de la cavité abdominale, un autre « toxique » dans le bulbe. En empêchant artificiellement la lésion du bulbe par la voie neuro-lymphatique au moyen de laquelle il est en connexion avec la cavité abdominale, on peut réduire les dangers des péritonites diffuses.

VII

Si le mécanisme de la participation du système nerveux central dans les processus d'inflammation aiguë est bien tel que nous l'avons exposé dans la première partie de ce mémoire, on peut s'attendre à ce qu'il soit le même au cours d'une *inflammation chronique*. Nous avons résolu de vérifier cette circonstance expérimentalement, en choisissant comme exemple la tuberculose. Nous nous sommes arrêté à ce processus qui présente de grandes difficultés quant à son étude expérimentale

et qui est d'ailleurs très « capricieux », pour l'unique raison que, chez certains animaux, la reproduction de l'inflammation chronique au moyen de la tuberculose est très aisée. Nous avons en outre, au profit de la tuberculose, à considérer que la participation du système nerveux à l'évolution de différents foyers de lésions tuberculeuses est un fait connu depuis assez longtemps. Au cours d'ulcérations, même profondes, du larynx, les laryngologistes emploient avec succès différents moyens d'anesthésie locale et obtiennent parfois un effet thérapeutique complet [Werhowsky (1)]. En 1926, le Dr A. G. Molotkow a présenté, au cours d'une séance de la Société chirurgicale, à Léninegrad, plusieurs malades chez lesquels il avait obtenu la cicatrisation d'ulcères tuberculeux de la langue après neurotomie du nerf glosso-pharyngien. La solution de notre problème à l'égard de la tuberculose se heurtait à l'objection qu'on a récemment réussi à infecter des cultures de tissus *in vitro*. Il se développe alors une véritable maladie de la culture, ayant une certaine ressemblance avec le tubercule (2). Tout ceci se produit naturellement sans influences nerveuses quelconques. Ainsi, non seulement l'affection tuberculeuse elle-même apparaît comme un processus indépendant du système nerveux, mais aussi la forme de la réaction vis-à-vis d'elle. Pourtant, en admettant que les circonstances mentionnées fussent suffisantes pour nous renseigner sur les raisons pour lesquelles un tissu devient le siège de lésions tuberculeuses, cela ne suffit pas pour comprendre la cause de l'existence souvent prolongée (ou permanente) d'un seul foyer tuberculeux isolé dans l'organisme. On peut infecter de tuberculose tel ou tel organe, au choix. Si cependant l'infection spontanée s'effectue, selon l'opinion d'un spécialiste aussi éminent que Calmette, par la voie hémotogène, il semble que tous les organes, et toutes les parties de chaque organe, soient exposés au virus dans des conditions identiques. Mais la seule pénétration du virus ne réalise pas encore l'infection. Il faut que la « résistance » de l'organe donné (ou d'une partie de ce dernier) au virus soit diminuée. Ainsi, le virus transporté par le sang se fixe d'une

(1) *Journal des affections auriculaires et laryngées* (en russe), vol. I, n° 10-12, 1924 et vol. II, n° 11-12, 1925.

(2) FIMOFIEWSKY. Rapport au Congrès des pathologistes, 1927, à Kiew.

manière qui n'a rien de fortuit. Le terrain est préparé d'avance par l'action d'un autre agent « prédisposant », qui peut déterminer le point d'attaque. Nous nous sommes donc occupé de l'étude expérimentale de cette question.

Nous avons commencé (expériences du D^r A. W. Ponomarew) par rechercher comment se modifie « la faculté de résistance » de tel ou tel organe à la tuberculose, au cours de l'affection du segment nerveux correspondant. Comme organe d'épreuve, nous avons choisi le poumon et, comme segment nerveux, le segment du nerf pneumogastrique. Nous nous sommes servi pour nos expériences de chiens chez lesquels la tuberculose évolue dans certaines conditions avec moins de violence et permet l'observation d'un véritable processus chronique.

Les premières expériences ont été effectuées de la façon suivante : on coupait aseptiquement la peau à un chien, sous narcose, le long de la ligne médiane du cou. Il est facile d'atteindre ainsi les deux pneumogastriques. On faisait sortir de la plaie l'un de ces nerfs en même temps que la carotide. Nous choissions le plus souvent le nerf droit. On fixait le faisceau neuro-vasculaire dans la plaie au moyen d'une pince amenée sous le faisceau et on introduisait dans le tronc du nerf, au moyen d'une aiguille fine, telle ou telle substance. Nous avons employé ainsi la tuberculine, la toxine scarlatineuse, des solutions de phénol. Ces substances ne doivent pas être très toxiques, sans quoi les animaux succombent peu de temps après l'évacuation du liquide céphalo-rachidien. Lorsqu'elles sont introduites (surtout le phénol) dans les deux nerfs pneumogastriques et que le liquide céphalo-rachidien est ensuite évacué, les animaux succombent habituellement en quelques heures. Nous faisons pénétrer ces substances dans le nerf gauche en quantité moindre et en concentration plus faible que dans le nerf droit. L'injection (III-IV gouttes) terminée, on sature la plaie et on procédait de la manière usuelle à l'évacuation du liquide céphalo-rachidien (5 à 10 cent. cubes). Le jour suivant, cette évacuation était répétée. Les cinquième, sixième ou septième jours, nous pratiquions encore une fois l'injection de la même substance dans le même nerf et procédions ensuite à deux ou trois reprises à l'évacuation du liquide céphalo-rachidien. Vingt-quatre heures ou deux jours

après cette opération, on infectait l'animal avec une petite dose de culture tuberculeuse sous la peau et dans une veine. Nous nous sommes servi de différentes cultures, à doses proches de celle qui ne provoque plus de lésions. En même temps que le chien d'expérience, on infectait avec la même dose de la même culture un chien neuf. Dans la plupart de nos expériences, le chien intoxiqué et le chien témoin étant tués *un mois après l'infection*, la lésion tuberculeuse des deux poumons du premier animal se trouvait déjà nettement accusée, mais elle manquait de symétrie. Le poumon du côté du pneumogastrique injecté présente des lésions plus abondantes et plus avancées. Ce poumon est généralement parsemé de tubercules denses *formant souvent des conglomerats* qui atteignent la dimension d'un pois. Nous avons observé, dans quelques cas, des adhérences des plèvres pulmonaire et costale. *Dans le poumon du côté opposé*, le nombre des tubercules est moindre; des lobes entiers sont parfois complètement indemnes; ces tubercules ne dépassent pas la dimension d'une tête d'épingle et ne constituent pas de conglomerats. Nous n'avons eu l'occasion de constater ni lésions de la plèvre, ni adhérences pleurales. Plus de 50 p. 100 des chiens témoins ne manifestent en général, un mois après l'infection, aucun indice de tuberculose. Chez les autres, une lésion des poumons existe, *mais elle a évolué aux deux poumons à un degré égal*, étant moins prononcée que du côté « indemne » de l'animal d'expérience.

En faisant l'autopsie *deux mois après l'infection*, on trouve que les lésions des deux poumons, chez les animaux d'expérience, sont déjà considérablement nivelées. Le poumon du côté indemne est totalement atteint et les tubercules y sont confluents. *Mais la différence avec les animaux de contrôle se maintient; parfois elle est même plus prononcée.* A notre point de vue, le nivellement de l'intensité du processus dans les deux poumons se réalise parce qu'au cours de cette période le processus d'un côté du segment nerveux s'est déjà transmis à l'autre, tout comme nous l'avons observé avec les ulcères expérimentaux « trophiques » symétriques (Wichnewsky) et dans l'inflammation « sympathique » de l'œil (Manienkow). A part cela la tuberculose qui se développe dans les poumons commence peu à peu à diffuser des produits toxiques, par la voie

du tronc nerveux, dans la moitié indemne du segment nerveux. Ainsi cette moitié du segment supporte un dommage double et le processus entier, à la périphérie comme au centre, devient graduellement plus uniforme. Dans un article précédent (1), j'ai déjà eu l'occasion d'exposer mon point de vue sur le mécanisme de l'inflammation chronique. *Étant en présence d'un processus inflammatoire développé*, nous nous l'imaginons comme double. Au delà d'une lésion du tissu « local » il y a toujours une lésion des cellules nerveuses correspondantes dans son segment. Ces deux processus sont liés ensemble au moyen d'une voie nerveuse périphérique, le long de laquelle se transmettent, en directions opposées, deux influences différentes s'aggravant mutuellement : le segment nerveux est intoxiqué d'une manière continue par les produits du foyer local, tandis que ce dernier est privé à son tour de la protection et de « la tutelle » du segment nerveux malade.

Nos expériences avec la tuberculose sont loin d'être terminées et beaucoup de questions liées à cette affection ne sont actuellement qu'esquissées. Cependant les faits mentionnés permettent de tirer cette conclusion que la création d'une sensibilité locale élevée (sensibilisation) d'un organe quelconque n'exige aucune action directe sur cet organe.

Nous réalisons à volonté un accroissement de cette sensibilité tantôt au poumon gauche, tantôt au poumon droit, sans toucher l'organe même et en n'agissant que sur son segment nerveux. Aussi peut-on croire que toutes les influences nocives, en modifiant dans une direction quelconque la fonction des cellules nerveuses correspondantes, produisent par cela même des conditions favorables pour le développement d'un foyer tuberculeux local. Charcot avait déjà noté que la rupture seule du lien nerveux d'un organe quelconque avec le système nerveux central ne provoque pas de troubles « trophiques ». Nous ne pouvons que confirmer cette thèse par toutes nos expériences, exécutées en différentes occasions sur la section de nerfs. *Ce n'est pas la cessation de la fonction nerveuse qui est nécessaire, mais la perversion.* Ce n'est que dans ce cas que surviennent, à la périphérie, des affections graves qui peuvent, en l'absence même

(1) *Hygiène et épidémiologie*. Moscou 1927, n° 11 (en russe).

d'influences extérieures nocives, amener la perte de la cellule.

La méthode des lésions segmentaires du cerveau employée par nous détermine dans certaines conditions expérimentales des troubles « trophiques » à la périphérie (expériences des D^{rs} Wichnewsky et Manienkow); dans d'autres, elle provoque une sensibilité exaltée des cellules périphériques, elle les « sensibilise ». *Il semble que cette circonstance nous permette d'apparenter ces deux processus au point de vue du mécanisme de leur genèse.*

VIII

Tous les raisonnements ci-dessus relatifs à la tuberculose peuvent être appliqués au « cancer ». La cellule normale d'une culture acquiert, sous l'influence d'irritants chimiques localisés, les propriétés qui caractérisent la cellule « cancéreuse (1) ». Aucune influence *nerveuse* n'est, pour cela, nécessaire. « La transformation » s'effectue même en l'absence d'éléments nerveux quelconques. Il semble que cette constatation résout négativement la question du rôle du système nerveux dans ce processus. Or, le cas ne se présente pas toujours aussi simplement. Si la transformation d'une cellule épithéliale en une cellule « maligne » ne dépend que de sa rencontre avec l'irritant correspondant, pourquoi, dans l'immense majorité des cas, est-ce un seul groupe de cellules qui évoluent en un cancer ? Pourquoi n'existe-t-il pas une transformation simultanée de toutes les cellules de la muqueuse de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, d'une glande quelconque en cellules cancéreuses ? D'où provient enfin le rôle indubitable de l'âge, de la « constitution », peut-être même de l'hérédité dans la genèse du cancer spontané ? En recourant, pour expliquer toutes ces circonstances, à l'idée de « la sensibilisation », on n'ajouterait qu'une hypothèse nouvelle, une énigme de plus, sollicitant des interprétations ultérieures.

Pour comprendre le mécanisme du développement du cancer spontané, il ne suffit pas d'étudier le processus qui s'effectue dans la cellule même. Il faut connaître les processus qui s'ac-

(1) A. FISCHER.

complissent dans l'organisme avant l'apparition du « cancer ». Même au cas d'une transformation « spontanée » de la cellule épithéliale en une cellule cancéreuse, il est nécessaire de se demander s'il existe une circonstance quelconque mettant obstacle à pareille transformation dans l'organisme. Existe-il un processus préliminaire qui précède cette transformation et *s'effectue-t-il, dans la cellule épithéliale seulement, ou au delà de cette dernière, dans le système nerveux par exemple ?* L'influence du système nerveux, *ne fut-ce que sur l'évolution de la néoplasie épithéliale*, peut être envisagée actuellement comme un fait expérimentalement établi pour le cancer « du goudron » des lapins. D'abord Itschikawa et Kotzareff (1), ensuite Tsunoda (2), en sectionnant différents nerfs auriculaires d'un lapin chez lequel s'étaient formés, sous l'action de badigeonnages au goudron, « des papillomes », obtenaient, soit un renforcement considérable de leur croissance, soit une involution rapide, suivie parfois de leur disparition complète. Antérieurement aux expériences de ces auteurs, le Dr Molotkow (3) et le professeur I. Grekoff, en sectionnant la seconde branche du nerf trijumeau, obtinrent la disparition complète d'une néoplasie (cancer cutané) dans la région de la joue et de la lèvre supérieure. Argaud et Itschikawa ont non seulement constaté la présence des nerfs dans les tumeurs cancéreuses, mais même leur croissance considérable précédant la formation du « cancer de goudron » (Martynow). Enfin les cliniciens signalent depuis longtemps que la formation du cancer est précédée de différents symptômes nerveux généralisés. Il existe donc une connexion quelconque entre la néoplasie épithéliale et le système nerveux.

Mais l'indication seule de la participation du système nerveux n'est pas suffisante. Il va sans dire que le système nerveux, étant lié presque à chaque cellule de l'organisme, prend part pour cette seule raison à tous les processus pathologiques. Il a été établi, par une série de nos recherches, ainsi que par

(1) *Bull. du cancer*, 1925.

(2) *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 25, n° 6, 1927.

(3) MOLOTKOW a proposé le premier la neurotomie comme méthode de traitement du cancer. Ses travaux ont provoqué une série de recherches cliniques et de laboratoire de cette question. *Journ. russe de physiologie*, 1925.

celles d'autres auteurs, que le système nerveux est non seulement entraîné dans ces processus, mais qu'il constitue et détermine maintes formes morbides, qui, jusqu'à présent, étaient considérées comme autonomes. Nous avons réussi à établir, pour toute une série de tels phénomènes « locaux », le mécanisme de leur processus, et c'est en suivant notre conception de ce mécanisme que nous avons résolu d'étudier la genèse d'un processus « local » tel que « le cancer de goudron ».

Le meilleur procédé eût consisté à adjoindre, au badigeonnage cutané usuel de l'oreille du lapin au goudron de houille, des évacuations périodiques du liquide céphalo-rachidien, dans le but d'accroître « l'absorption » des parties intégrantes de ce goudron le long du tronc nerveux. Malheureusement, tous les lapins traités de cette manière succombent. Nous nous trouvâmes également forcé d'abandonner la méthode d'introduction directe du goudron au sein du tronc nerveux, suivie d'une évacuation du liquide céphalo-rachidien. Bien qu'avec ce procédé il s'effectuât un transport des parties intégrantes du goudron dans une direction centripète jusqu'à la racine du nerf [expériences des Dr^{mes} M. Bouchmakine et I. Pigalew (1)], en très peu de temps il se manifestait, à l'endroit de l'injection, une réaction inflammatoire, « les fentes » du tronc nerveux se bouchaient et les injections réitérées dans le nerf n'atteignaient pas leur but. Cependant, à en juger par la période latente extrêmement longue du « néoplasme dû au goudron » (cette période s'étend parfois à plusieurs mois), une action continue et réitérée du goudron est indispensable. Aussi nous sommes-nous arrêté à la méthode d'introduction directe des émulsions de goudron de houille dans l'espace sous-arachnoïdien, suivie d'un badigeonnage simultané de l'oreille avec la même substance. Nous nous basions sur cette supposition qu'une partie de la substance pénétrerait quand même, de l'espace sous-arachnoïdien dans la région cérébro-médullaire, vers les cellules, et que le goudron pourrait atteindre ces dernières depuis la périphérie, le long du tronc nerveux. Si la lésion des cellules nerveuses du segment joue un rôle dans le mécanisme du développement de la « néoformation due au goudron », la

(1) *Archives des Sciences biologiques*, 1928

période latente du processus entier, à la suite de cette action double de l'irritant, doit être sensiblement raccourcie.

Nous avons d'abord vérifié sur une série de lapins (plus tard sur des chiens) la possibilité même de l'introduction du goudron dans l'espace sous-arachnoïdien (expérience du Dr A. Ponomarew). On a pu constater qu'une telle introduction était, non seulement possible, mais que les lapins la supportaient sans inconvénients. Nous introduisions l'émulsion du goudron de houille (prép. de Moscou) diluée dans une solution physiologique.

Pour 100 c. c. de solution, nous prenions de VIII à XXX gouttes de goudron et, l'ayant battu avec vigueur, nous aspirions rapidement cette émulsion fine dans une seringue, avant que les gouttelettes de goudron n'arrivassent à surnager à la surface du liquide. Nous introduisions cette émulsion à la dose de 0 c. c. 5 à 1 c. c. dans l'espace sous-arachnoïdien du lapin par ponction sub-occipitale, après avoir extrait une petite quantité (0 c. c. 2 à 0 c. c. 4) de liquide céphalo-rachidien. L'absence presque totale de réaction à la suite d'une telle inoculation est vraiment frappante; si l'on se rappelle que des oscillations insignifiantes de la concentration des solutions en sels atoxiques, introduits dans l'espace sous-arachnoïdien, sont capables de provoquer des symptômes très graves et d'entraîner la mort des animaux (lapins et chiens). Il est même possible d'introduire chez un chien neuf, dans l'espace sous-arachnoïdien, 0 c. c. 5 à 1 c. c. de goudron de houille en nature; si l'introduction de ce goudron n'est pas précédée par l'évacuation d'une importante quantité de liquide céphalo-rachidien, le chien en vient assez facilement à bout (1). La réaction des méninges est même insignifiante. Plusieurs de nos lapins ont supporté 15 à 20 injections d'émulsion goudronneuse, à des intervalles de deux à sept jours, sans même qu'il se produise d'adhérences dans l'espace sous-arachnoïdien. Au début, après l'introduction du goudron, le poids des lapins et leur vivacité

(1) Il a été constaté, dans nos expériences, que l'évacuation de quantités considérables de liquide céphalo-rachidien, suivie « d'hyperémie *ex vacuo* », contribue au transport plus intense, dans le cerveau, des substances qui ont été introduites ultérieurement dans l'espace sous-arachnoïdien. Ces *Annales*, 41, 1927.

augmentent. Lorsque les injections sont répétées, le poids diminue et la vivacité disparaît. Beaucoup d'animaux succombent. Pourtant, en surveillant attentivement la marche du poids et la santé des animaux et en interrompant temporairement les ponctions sub-occipitales, la grande majorité des animaux guérissent. Finalement, nous sommes parvenu à ne perdre que très peu de sujets.

Les lésions produites dans le système nerveux par le goudron ne sont donc pas toujours définitives et elles peuvent, dans certaines conditions, être réparées par l'organisme. Ces lésions ont un caractère « dystrophique » et se manifestent sous forme d'hémorragies plus ou moins grandes dans les organes internes : poumons, estomac, duodénum, plus rarement foie, cœur et intestin. Dans l'estomac, elles constituent parfois de véritables ulcères.

Les hémorragies sont souvent disséminées dans tout l'organisme. *Dans les poumons, elles sont souvent réparties avec une symétrie surprenante, occupant entièrement les deux lobes supérieurs ou inférieurs.* Les hémorragies et les ulcérations des parois gastriques et intestinales, à la suite de différentes lésions du système nerveux central et sympathique, ont été obtenues d'abord par Schiff, ensuite par beaucoup d'autres auteurs (N. Bourdenko, B. Moguilevsky, W. Lebedenko, Ebstein, etc.). Les auteurs s'expliquent le mécanisme du processus dont il s'agit de différentes manières. En nous basant sur tous nos matériaux, ainsi que sur l'analyse des expériences d'autrui, nous sommes enclin à considérer tous ces phénomènes comme *résultant directement d'une altération fonctionnelle du système nerveux, c'est-à-dire comme un trouble « trophique » typique.* Il est intéressant de noter que les altérations mentionnées se localisent principalement dans les organes internes, à l'innervation desquels prend une part plus ou moins grande le pneumogastrique. Ce fait peut avoir une certaine connexion avec le lieu de l'injection. Au cours d'une ponction sub-occipitale, l'émulsion goudronneuse est introduite à la limite du bulbe et de la moelle épinière, juste dans la région de la sortie des racines du nerf pneumogastrique (1).

(1) Le Dr Molotkow a obtenu dans un cas du cancer radiculitis des racines nerveuses correspondantes.

Les travaux de mes collaborateurs, les D^{rs} Iwanow et Romodanowsky (1), ont établi ce fait intéressant qu'au cours d'une *injection sub-occipitale* d'une émulsion quelconque exécutée du vivant (ils opéraient principalement avec de l'encre de Chine) les parcelles de la suspension se précipitent d'abord en quantité considérable à l'endroit de l'injection. Ensuite la diffusion des parcelles du colorant s'effectue *surtout le long des espaces sous-arachnoïdiens de la région cérébrale*.

Les parcelles de l'émulsion ne diffusent dans la région dorsale du sac méningé que lorsque l'injection a été précédée de l'évacuation d'une quantité considérable de liquide céphalo-rachidien remplacé par une grosse dose d'émulsion. Au contraire, si le colorant n'est introduit qu'en petite quantité, il ne diffuse habituellement de haut en bas que jusqu'à la limite de la partie dorsale de la moelle épinière. *Par contre, lorsqu'on injecte l'encre de Chine dans la région caudale de l'espace sous-arachnoïdien, même en petite quantité, elle diffuse toujours à travers toute la région dorsale et cranienne de cet espace, en pénétrant dans les citernes et les granulations craniennes de Pacchioni*. Des circonstances identiques ont été observées par nous lors de l'injection de l'émulsion goudronneuse. A l'autopsie de lapins morts ou tués, qui avaient subi plusieurs injections sub-occipitales d'émulsion goudronneuse, les parcelles de goudron se trouvaient principalement dans les méninges et sur les racines nerveuses à l'endroit de l'injection; ensuite, en quantité relativement considérable, dans les citernes de la base du cerveau et dans ses sillons. Au contraire, dans la moelle épinière, la quantité de parcelles goudronneuses diminuait à mesure qu'on s'approchait de la région caudale. On les trouvait rarement au delà du milieu de la moelle. Une telle répartition de l'émulsion introduite dans l'espace sous-arachnoïdien doit être attribuée à la direction du courant du liquide céphalo-rachidien dans cet espace (Oulianow). Cette direction dépend à son tour de ce que la région cérébrale des animaux supérieurs possède (comme cela a été mis en évidence par les recherches de Key et Retzius, de Cushing, de Weed, d'Iwanow, de Romodanowsky, d'Oulinnow, etc.) une plus grande quantité

(1) *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, 58, n° 1-2; 58, n° 3-5, 1927.

et une meilleure organisation des voies d'excrétion du sac méningé général, que la région rachidienne. Nous devons donc reconnaître que la répartition dans le système nerveux central des émulsions introduites dans l'espace sous-arachnoïdien (le goudron y compris) est irrégulière, qu'elle dépend de l'endroit de l'injection, et qu'au cours d'une ponction sub-occipitale c'est la région du bulbe et de la partie adjacente de la moelle épinière qui en est le plus influencée. Cette circonstance ne doit pas être omise lors de la discussion des expériences ci-après.

Ayant terminé cette partie préliminaire de nos recherches, nous procédâmes aux expériences principales (expériences du D^r I. Pigalew) (1). Celles-ci furent exécutées de telle manière que tous les deux ou quatre jours on badigeonnait une oreille du lapin avec le goudron de houille, et ce même goudron était introduit en émulsion dans l'espace sous-arachnoïdien par ponction sub-occipitale à des intervalles de trois à sept jours. Les lapins de contrôle ne subissaient que le badigeonnage de l'oreille aux mêmes intervalles de temps, par le même procédé et avec la même préparation. Au cours d'une telle introduction double de goudron, il est indispensable de surveiller attentivement l'état de santé des lapins et de supprimer de temps en temps l'injection régulière. A cette condition, les lapins vivent assez longtemps (deux mois et même plus). Il est pourtant préférable d'exécuter ces expériences en été, parce que, en hiver, il est très difficile de préserver les animaux qui, au cours d'injections sous-arachnoïdiennes de goudron, sont constamment sujets à de fines hémorragies dans les poumons et l'intestin, accompagnées de pleuropneumonie aiguë purulente et de péritonite : *Dès les premiers jours de l'expérience se manifeste déjà, dans la majorité des cas, une différence nettement marquée de la réaction des téguments de l'oreille badigeonnée du lapin d'expérience et du lapin témoin.* A l'oreille du lapin d'expérience apparaît rapidement un œdème, une induration et une desquamation de l'épithélium, suivis d'une rudesse particulière, « en brosse », symptôme dépendant de l'hypertrophie des papilles du derme et de la couche cornée de l'épiderme. *Le même phénomène ne commence chez le lapin témoin*

(1) *Archives des Sciences biologiques*, 1928 (en russe).

que plus tard (cinq à vingt jours) et ne s'accroît que lentement. A la suite de la formation « d'une brosse », se développent chez les lapins d'expérience, habituellement dans un court espace de temps, des papillomes. C'est donc que l'œdème, la desquamation et la formation d'excroissances raboteuses de l'épiderme se présentent comme un stade dans le développement des papillomes.

L'apparition des papillomes chez les lapins injectés s'effectue généralement plus tôt que chez les lapins témoins.

Le Dr I. A. Pigalew a exécuté trois séries d'expériences. La première série s'est montrée à cet égard particulièrement démonstrative.

Cette série comprend 80 lapins, dont 40 injectés et 40 témoins.

Il est intéressant de noter que dans les deux groupes de lapins, injectés et témoins, la plupart des papillomes apparurent dès le premier mois après l'opération, mais leur nombre était trois fois plus grand dans le groupe des lapins injectés que dans celui des témoins.

Le résultat des deux autres séries de ces expériences fut analogue, avec la seule différence que les lapins injectés succombaient en nombre considérable, de sorte que les données obtenues ne purent être contrôlées jusqu'à la fin de l'expérience. Cela s'explique principalement parce que la première série a été exécutée en été, quand on a beaucoup moins de peine à obtenir une plus longue survie des lapins injectés. Il est possible aussi que la qualité du goudron employé alors ait joué un certain rôle. *Ainsi les conditions préservant la majorité des lapins témoins du développement précoce des papillomes à l'endroit de l'application de l'agent irritant se sont montrées annulées chez la majorité des lapins injectés.* Leur « constitution » ne les sauvegardait plus. Avec une différence dans les délais nécessaires au développement des papillomes, on observe aussi une différence essentielle dans leur caractère. Les premiers papillomes des lapins témoins sont secs, habituellement de petites dimensions; ils subissent aisément l'involution et disparaissent même complètement. Ils peuvent pourtant, comme on le sait, réapparaître même sans application d'un agent irritant local.

Dans les quelques cas où apparurent, chez les lapins témoins,

des papillomes dès les quinze à vingt-cinq premiers jours après le début de l'expérience, *ces papillomes disparaurent bientôt spontanément* et ne réapparurent qu'après un laps de temps relativement considérable. Quoi qu'il en soit, la persistance de l'évolution des papillomes chez les lapins témoins n'est, au début, qu'insignifiante. Par contre, *chez les lapins injectés, les papillomes une fois apparus se maintiennent et continuent à s'accroître graduellement*. Ils sont, en outre, plus succulents, facilement ulcérés, saignants, et ils envahissent parfois l'oreille en bombant la peau vers la face intérieure.

Nous n'avons pas observé, chez nos lapins, de métastases des papillomes et des cancroïdes. Cela dépendait peut-être de ce que nous n'avons pas réussi à conserver ces animaux en vie pendant plus de quatre-vingts à quatre-vingt-dix jours. Mais cela importe peu. Notre but était de saisir les conditions et le mécanisme des modifications qui précèdent l'apparition de la cellule « cancéreuse ». Celle-ci ne se spécifie pas autant par sa morphologie que par son mode d'évolution. La ténacité des cancroïdes chez nos lapins, ainsi que la tendance de ces néoformations à une croissance rapide et même à l'infiltration, témoignent que « l'évolution » de leurs cellules commençait déjà à devenir indépendante. A partir du moment où l'autonomie complète de la cellule « cancéreuse » est établie, le processus préliminaire est clos.

Les expériences n'ont pas pu éclaircir suffisamment la question de savoir si le rôle essentiel incombe à la lésion du système nerveux central, ou si nous avons affaire aux troubles « généraux » de l'organisme, provoqués par l'injection du goudron dans le cerveau. On s'efforce d'expliquer le développement de ces néoformations par la circonstance que le goudron, introduit dans le circulus général de l'organisme, étant pendant longtemps excrété par les organes correspondants, les irrite d'une manière chronique [G. W. Schor (1)]. Pour résoudre ce problème, nous avons eu recours aux expériences ci-dessus mentionnées sur la section des nerfs. Itschikawa et Kotzareff, en sectionnant, chez le lapin, les nerfs auriculaires, spinaux et sympathiques, ont obtenu, dans le premier cas, une

(1) *Journal pour le perfectionnement des médecins*, nos 7-8, 1924 (en russe).

évolution, dans le second, au contraire, un accroissement plus considérable des papillomes.

Tsunoda a répété ces expériences avec le même résultat et en a exécuté d'autres. Il étudiait, non seulement le sort des papillomes déjà développés, mais le processus même de leur développement après section de différents nerfs de l'oreille et de la langue chez le lapin. Il a confirmé les observations de Itschikawa et de Kotzareff et démontré qu'après section du nerf sympathique la réaction de l'épithélium au goudron devient plus énergique *et s'accélère*. Par contre, après la section des nerfs spinaux, le badigeonnage de la peau de l'oreille ou l'injection de goudron dans la muqueuse de la langue ne provoque pas de réaction épithéliale vis-à-vis de cet irritant.

Nous avons aussi exécuté une série d'expériences en badigeonnant l'oreille du lapin, dont *les deux nerfs auriculaires et le nerf facial* (à la sortie même du canal osseux) étaient préalablement sectionnés. Sauf le badigeonnage de l'oreille, on pratiquait comme d'habitude des injections périodiques de goudron dans l'espace sous-arachnoïdien. Vingt à trente jours après le début du badigeonnage *se manifestait une gangrène de l'oreille* débutant à son extrémité et se propageant ensuite jusqu'à son milieu. Nous n'avons jamais observé de papillomes à l'oreille. Cette expérience confirme la thèse que l'apparition d'une réaction de l'épiderme, telle que « le cancer de goudron », exige, non une suspension de la fonction nerveuse dans la région donnée, mais « une perversion » de cette fonction. La suspension des rapports nerveux normaux ne provoque par elle-même que la diminution de la résistance des tissus locaux vis-à-vis des influences externes nocives. Il en résulte le dépérissement des cellules et des tissus (gangrène), mais non leur réaction « spécifique ».

Il semble bien que ces expériences montrent que *l'action « généralisée » du goudron est un effet de cette substance sur le système nerveux central*. Mais ce n'est pas tout. Cette action « généralisée » se manifeste en réalité comme une action « focale ». Les altérations du système nerveux correspondent, habituellement, au point de vue topographique, au lieu où a été effectuée l'application de l'agent irritant périphérique, et elles se développent à la suite d'une action directe du goudron

sur la cellule nerveuse à travers « les fentes » du tronc nerveux. Ceci exige non une simple connexion nerveuse, mais *une voie neuro-lymphatique directe*. Les expériences suivantes exécutées par nous en introduisant du goudron dans différents organes internes l'ont prouvé. En employant le même procédé, c'est-à-dire en injectant périodiquement une émulsion goudronneuse par ponction sous-arachnoïdienne, nous introduisions simultanément une petite quantité de goudron (une goutte) dans le poumon, la paroi gastrique, les parois de l'intestin grêle ou du gros intestin, la matrice, etc. (par laparotomie). Les lapins témoins ne recevaient que l'injection de la même dose de goudron dans l'organe correspondant. Nous obtenions chez les lapins d'expérience et chez les lapins témoins, pour le poumon et l'estomac, la même différence qu'au cours des expériences de badigeonnage de l'oreille. Cette différence était surtout marquée quant à l'estomac. Un petit nombre des lapins témoins ne manifestaient, à l'endroit de l'injection (dans le tissu sous-muqueux de l'estomac), aucune excroissance épithéliale. Chez quelques-uns apparaissait un ulcère, un œdème ou un épaississement de la muqueuse; au cours de la cicatrisation postérieure, elle se soudait aux tissus sous-jacents en formant à la surface sillonnée de l'estomac une place lisse; ou bien la muqueuse se ramassait en plis solides, qui cernaient l'ulcère antérieur en forme d'étoile ou de rosette. Chez la majorité des témoins, la muqueuse de l'estomac formait tout de même, à l'endroit de l'injection, de véritables papillomes en forme de choux-fleurs; ces papillomes ne dépassaient d'ailleurs que rarement le volume de 1 à 2 cent. cubes et *ne sortaient jamais des limites de la circonférence à l'endroit de l'injection goudronneuse*.

Chez les lapins injectés, les papillomes se développaient constamment à l'endroit de l'injection du goudron. Ils atteignaient souvent le volume de 6 à 8 cent. cubes, ayant une hauteur de 1 centimètre. Nous observâmes dans quelques cas le développement de papillomes en forme d'excroissances adénomateuses isolées ou d'ilots en « chagrin », *non seulement à l'endroit de l'injection goudronneuse, mais aussi loin de cet endroit*. L'examen microscopique démontra chez les animaux infectés et chez les témoins un adénome à croissance atypique de l'épithélium, qui

pénétrait à travers la couche musculaire, ayant en même temps perdu ses particularités morphologiques normales (disparition de cellules principales et périphériques, transition de l'épithélium glandulaire en épithélium haut cylindrique). La croissance de tels adénomes dans l'estomac des lapins injectés s'effectue rapidement. Nous avons eu plusieurs lapins, chez lesquels l'adénome, vingt à vingt-cinq jours après l'injection du goudron dans l'estomac, atteignait les dimensions de 5 à 6 cent. carrés à la base. On peut admettre que, dans ces cas, le goudron, lors de la ponction sub-occipitale, se précipite précisément dans la région du bulbe et des racines du nerf pneumogastrique.

Nous avons observé aussi plusieurs fois, dans le poumon des lapins injectés, une excroissance atypique dans la région où le goudron avait été introduit. *Mais, ainsi que d'autres auteurs, nous n'avons jamais obtenu le plus faible indice d'une réaction « spécifique » de l'épithélium au cours d'injections goudroneuses dans telle ou telle partie de l'intestin ou de la matrice (1).* C'est précisément à la limite de l'estomac que le goudron perd ses propriétés « spécifiques ». *Mais c'est sans doute qu'il n'en possède aucune.*

Nous avons exécuté une série d'expériences sur des lapins auxquels nous avons sectionné, au niveau de l'œsophage, immédiatement avant l'injection du goudron dans la paroi gastrique, les deux troncs du nerf pneumogastrique. *Il ne se manifesta, dans aucun de ces cas, de croissance « atypique » de l'épithélium.* Dans tous les cas (12 expériences), apparaît sur la muqueuse un ulcère flasque, qui ne se cicatrise que très lentement. Dans une partie des expériences, nous n'avons pas pu observer les résultats, parce que, au bout de quelques jours, se produisait une perforation de l'ulcère, suivie de péritonite, *phénomène analogue à celui que nous avons observé sur l'oreille énervée du lapin lors du développement de la gangrène.* Les nerfs pneumogastriques doivent être sectionnés nettement. S'il en reste, ne fût-ce qu'une partie des ramifications, il se développe constamment, à l'endroit de l'injection, « une peau de chagrin » qui n'évolue pas en papillomes.

(1) Cette circonstance a donné lieu à certains auteurs de considérer le goudron comme un irritant spécifique de la cellule de l'épiderme.

Les faits rapportés ci-dessus témoignent que *l'action du goudron dans la région des voies digestives (par la voie du système nerveux) ne procède pas d'un mécanisme réflexe*. L'intestin, de même que l'estomac, est lié au noyau du nerf pneumogastrique, *mais cette connexion ne s'effectue que par la voie nerveuse*. L'estomac seul, parmi tous les organes de la région abdominale, possède *une voie neuro-lymphatique* directe aboutissant au noyau du nerf pneumogastrique, et *ce n'est que lorsqu'il est introduit dans l'estomac que le goudron acquiert la faculté d'agir directement sur les cellules du noyau du nerf pneumogastrique*. Il faut noter la concordance surprenante de ces expériences avec celles du D^r Manienkow, ci-dessus mentionnées, relatives à l'introduction du staphylocoque « septique » dans la paroi de l'estomac et de l'intestin des lapins normaux, ainsi qu'avec les expériences des D^{rs} M.^{me} Bouchmakine et Pigalew sur l'introduction de ce même staphylocoque dans la cavité abdominale des lapins normaux et dévagués.

La connexion existant entre l'inflammation et la néoplasie a été depuis longtemps signalée par les cliniciens et les anatomo-pathologistes. *Je crois que par ces expériences cette connexion a trouvé enfin sa démonstration expérimentale*.

Depuis quelque temps il est d'usage de parler d'état « pré-carcinomateux » de l'épithélium. Le D^r Garchine en a prouvé récemment l'existence par une série de faits intéressants (1). L'étude des étapes du processus « du cancer de goudron » paraît fournir des indications analogues. Je trouve pourtant que le terme « état précarcinomateux » doit être rapporté non à la cellule épithéliale, mais à la cellule nerveuse : tant que la fonction de celle-ci n'est pas modifiée, l'organisme met obstacle à la transformation de la cellule épithéliale en une cellule « cancéreuse ». L'idée de *cancer* est injustement associée à la cellule cancéreuse. Cette dernière n'est que le résultat d'un processus nerveux focal primaire. Le fait de la présence de cette cellule atteste l'existence d'altérations irrémédiables au sein du système nerveux. Très intéressantes sont les observations d'Itschikawa, de Kotzareff et de Tsunoda sur l'influence de la

(1) *Archives des Sciences biologiques*, 27, 1927.

section des fibres sympathiques sur la réaction de l'épithélium. A la suite d'une telle section, la réaction devient beaucoup plus intense. L'étude ultérieure de ce phénomène peut être d'une utilité essentielle à la conception des détails du mécanisme du processus, qui se termine par l'apparition dans l'organisme de la cellule « cancéreuse ».

La connexion avec le système nerveux n'est pas indispensable à une cellule *déjà transformée en cellule cancéreuse*. Cette dernière est indépendante et ses fonctions ne sont pas coordonnées à celles d'autres cellules de l'organisme.

Presque toutes les mesures, prises jusqu'à présent dans le but de combattre le cancer, ne tiennent compte que des propriétés de la cellule « cancéreuse ». Cela est exact jusqu'à un certain point. Sans la cellule « cancéreuse » nous n'aurions aucune idée du processus même. On peut cependant croire que l'essentiel de la « malignité » du cancer ne se trouve pas seulement dans les propriétés de la cellule « cancéreuse ». Tant que les cellules sont bien « protégées » par le centre nerveux, leur transformation en cellules « cancéreuses » est impossible. Mais lorsque cette transformation a eu lieu, les lésions centrales ne peuvent plus être réparées par l'élimination de l'organisme des cellules à structure et fonction « perverses ». *Dans les cas d'intervention chirurgicale réussie, la guérison du cancer est due au fait, que le système nerveux, du moins au début, n'est pas largement atteint.* Mais l'évolution du processus dans le système nerveux une fois déclenchée, il n'y a plus moyen de l'arrêter, ce qui est d'ailleurs le cas de la majorité des lésions organiques du cerveau. Il paraît donc que l'ennemi véritable dans la lutte chirurgicale contre le cancer est non la métastase, mais la récurrence. Ce que l'organisme gagne en se délivrant d'une cellule « cancéreuse » (qui est « maligne » par elle-même), il le perd rapidement soit à cause de l'apparition de nouvelles cellules, soit en raison d'un « dépérissement » général. Le « dépérissement » peut ne pas se trouver en connexion directe avec l'apparition de la cellule « cancéreuse », mais il peut *se développer parallèlement*.

Les tentatives de traitement « spécifique » du cancer doivent être envisagées du même point de vue. La préparation d'une substance qui aurait la propriété de détruire les cellules « can-

céreuses », sans toucher aux autres, est peut-être possible. Cette substance constituera un moyen effectif de combattre le cancer de laboratoire, cancer réinoculé artificiellement *aux animaux indemnes*. Mais c'est une autre question de savoir si cette méthode se montrera aussi ou plus efficace que la méthode chirurgicale dans *les cas de cancer spontané*. Un effet encore moindre est à espérer de la section des nerfs correspondants dans le traitement *du cancer déjà formé*. Une tentative intéressante dans cette direction a été faite par le Dr A. Molotkow. Les expériences d'Itschikawa et de Kotzareff sont aussi pleines d'espérances. Mais le côté faible de toutes ces expériences est qu'un résultat positif ne s'obtient que dans les cas où la cellule « cancéreuse » n'est pas encore constituée. *La section du nerf peut préserver un groupe donné de cellules de leur transformation cancéreuse ultérieure*, mais elle ne pourra faire rétrograder le processus commencé. Ce procédé a encore le défaut que les cellules cancéreuses existant dans l'organisme, nocives par elles-mêmes, restent à leur place et poursuivent leur action. Cette méthode pourrait avoir une portée prophylactique si l'on avait une connaissance plus approfondie de la période préliminaire qui détermine l'apparition spontanée de la cellule « cancéreuse » dans l'organisme.

Les résultats insuffisants de l'intervention médicale ont depuis longtemps soulevé la question, non du traitement des lésions organiques du système nerveux, mais de leur prophylaxie. La lutte efficace contre le cancer ne peut être basée que sur les mêmes principes.

IX

En terminant ce mémoire je ne trouve pas possible de formuler des conclusions catégoriques, ni, à plus forte raison, de dégager de nos expériences une doctrine systématique. Nous apportons des faits expérimentaux concernant une question qui a déjà maintes fois éveillé l'intérêt et attiré l'attention, mais est restée jusqu'à présent insoluble.

A la suite des recherches de Charcot, des expériences de Samuel, de Meisner, de Schiff et de beaucoup d'autres expéri-

mentateurs et cliniciens, la question de l'autonomie et de la prédominance de certains processus périphériques a été révoquée en doute. Peu à peu se développait la doctrine de la fonction « trophique » spéciale du système nerveux. Cette doctrine s'est heurtée pendant longtemps à une opposition basée sur l'impossibilité de prouver par voie physiologique l'existence de cellules et de fibres « trophiques » spéciales. Après les travaux de I. P. Pawlow, B. P. Babkine, Bœcke, L. A. Orbelli, A. W. Tonkih, Guenizinsky, I. P. Rasienkow et d'autres, on put considérer qu'une solution positive était proche. Simultanément la pathologie accumula une série considérable de faits nouveaux et d'observations, témoignant que le point de départ de beaucoup de processus pathologiques de la périphérie est une lésion primaire du système nerveux (Spiess, Head, Færster, Leriche, Bruning, Chamow, Molotkow, Abrikossow, Dawidowsky, Werhowsky, etc). Il en est résulté des tentatives pour reconstruire la doctrine de l'inflammation et de la néoplasie sur des bases nouvelles, en assignant un rôle prépondérant au système nerveux (Spiess, Molotkow, Ricker). Les théories créées par ces divers auteurs manquaient malheureusement de base expérimentale, de sorte qu'elles firent un peu l'effet d'échafaudages d'hypothèses.

Le rôle de l'expérimentateur est d'essayer de saisir le mécanisme des processus étudiés ou, selon l'expression heureuse de mon maître vénéré le professeur I. P. Pawlow, « d'apprivoiser les faits ». Le présent travail est une tentative pour atteindre ce but. Ce n'est pas dans un seul pays ni par des savants isolés que les problèmes soulevés ici peuvent être résolus. Nous croyons seulement avoir réussi, non seulement à montrer qu'une série de processus pathologiques localisés à la périphérie dépendent d'une lésion du système nerveux, mais aussi à découvrir en partie le mécanisme de ces rapports. Nous avons nettement l'impression que le système nerveux est non seulement intéressé dans tous les processus pathologiques « locaux » et « généraux », *mais que fort souvent il les commande*. Il est donc indispensable de prêter désormais beaucoup plus d'attention au rôle du système nerveux dans la pathologie infectieuse (et par conséquent dans l'immunité) qu'on ne le faisait jusqu'à présent.

AU SUJET DE LA PÉRIPNEUMONIE DES BOVIDÉS

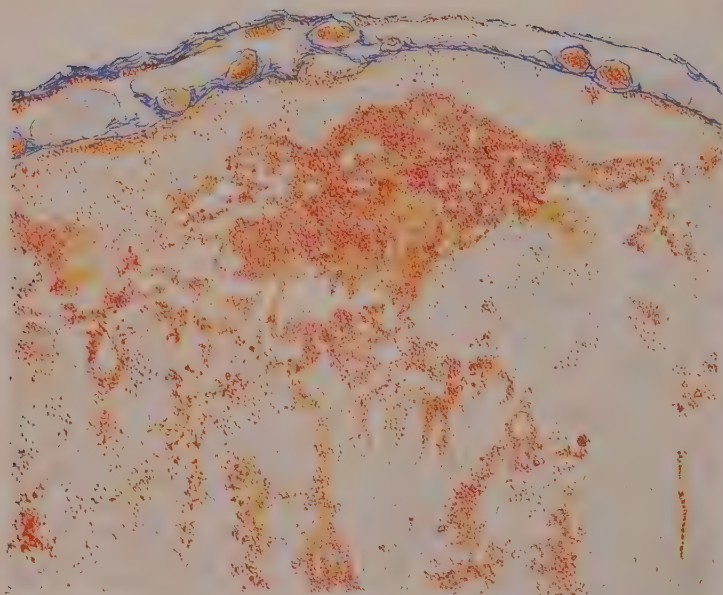
par le professeur JULIEN NOWAK (Cracovie).

Dans mon travail sur le microbe de la péripneumonie, paru dans le n° 10 (octobre 1929) de *Ces Annales*, j'ai omis de citer le microbe de l'Agalaxie contagieuse du mouton et de la chèvre découvert par J. Bridré, en collaboration avec Donatien, comme agent infectieux de cette maladie et dont les caractères sont analogues à ceux du microbe de la péripneumonie qui a été cultivé pour la première fois en sacs de collodion dans le péritoine des lapins par Nocard, Roux, Borrel, Salimbeni et Dujardin-Beaumetz, en 1898 (1).

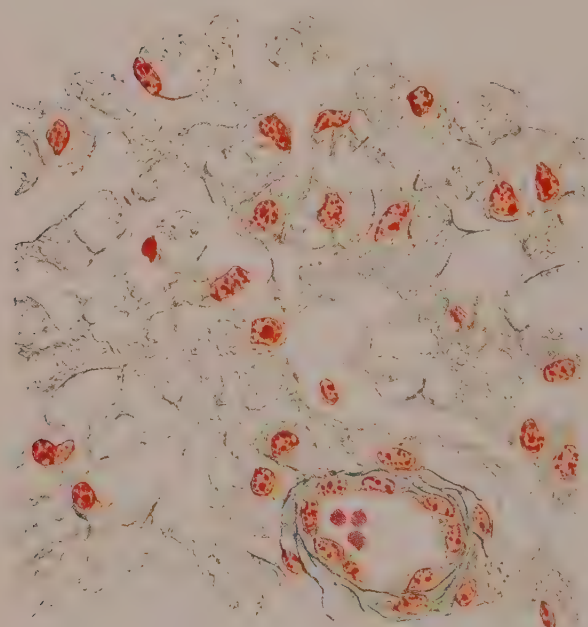
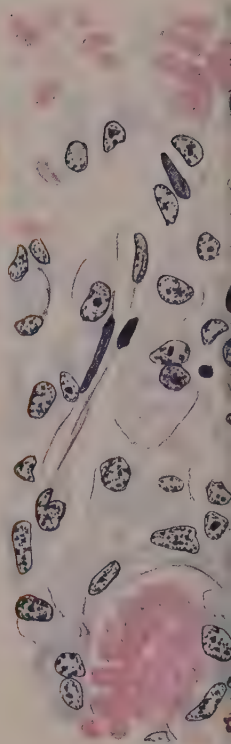
Je tiens à rectifier cette omission, d'autant mieux que j'étudie actuellement la morphologie et le cycle évolutif de ce microbe dans l'Agalaxie et que j'espère pouvoir bientôt présenter le résultat de mes recherches aux lecteurs des *Annales*.

(1) Voir *Ces Annales*, 12, 1898, p. 240.

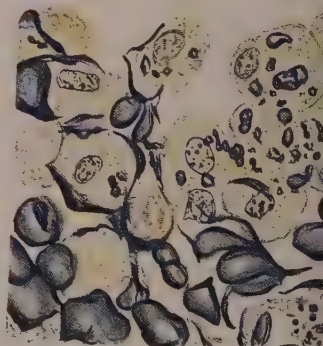
Le Gérant : G. MASSON.

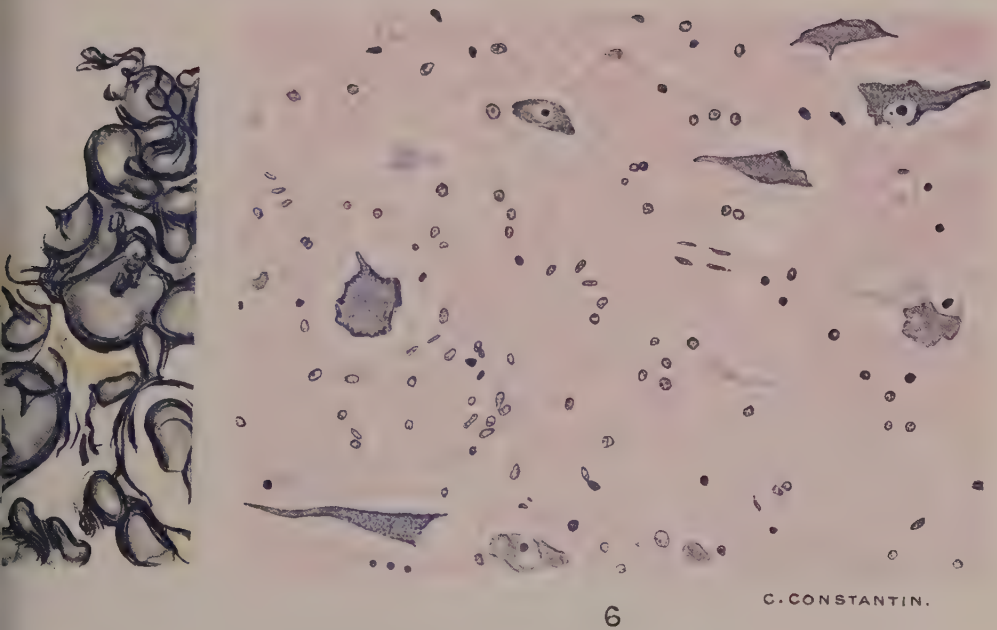
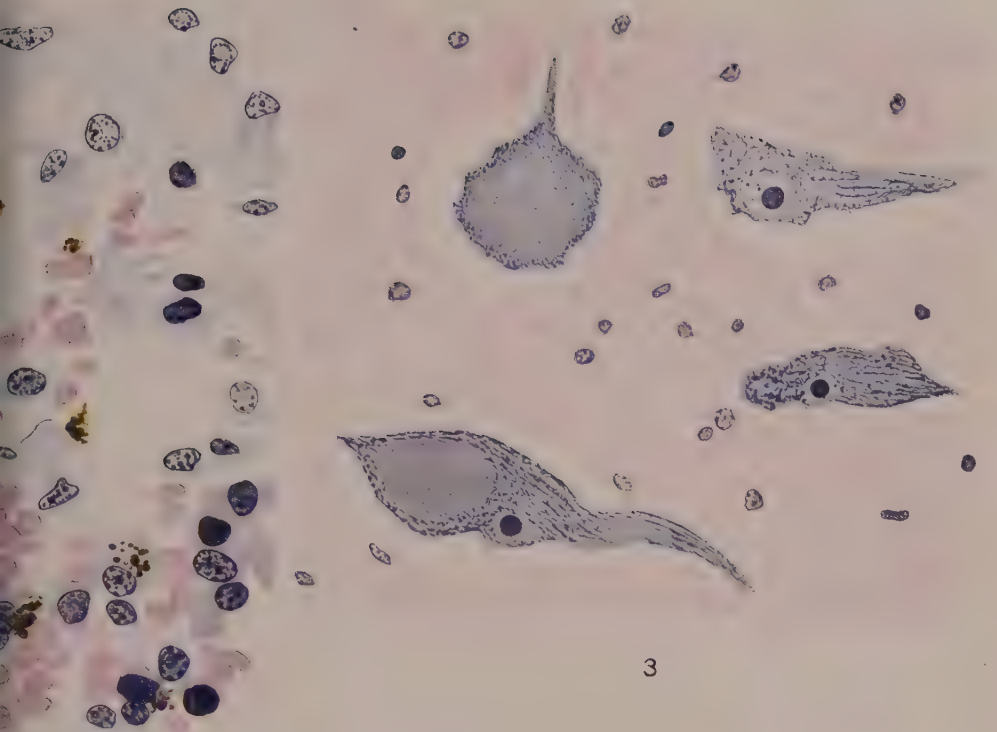


1

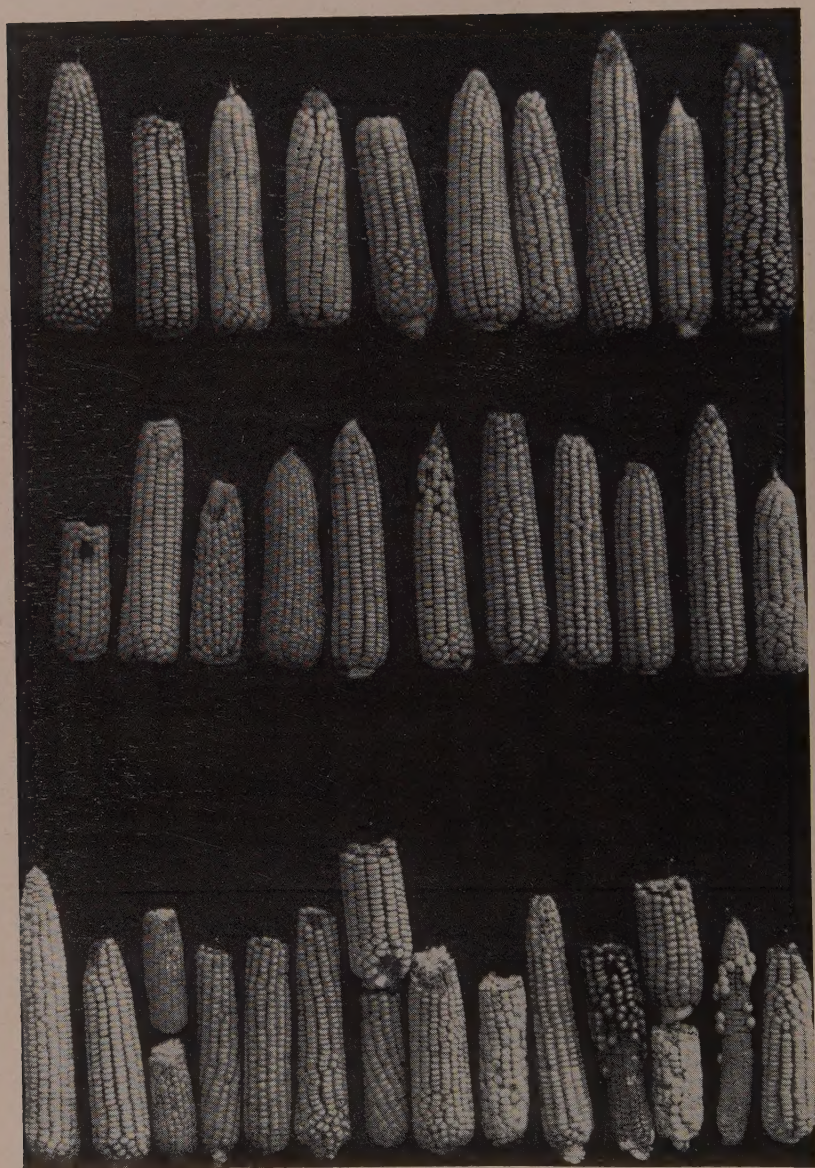


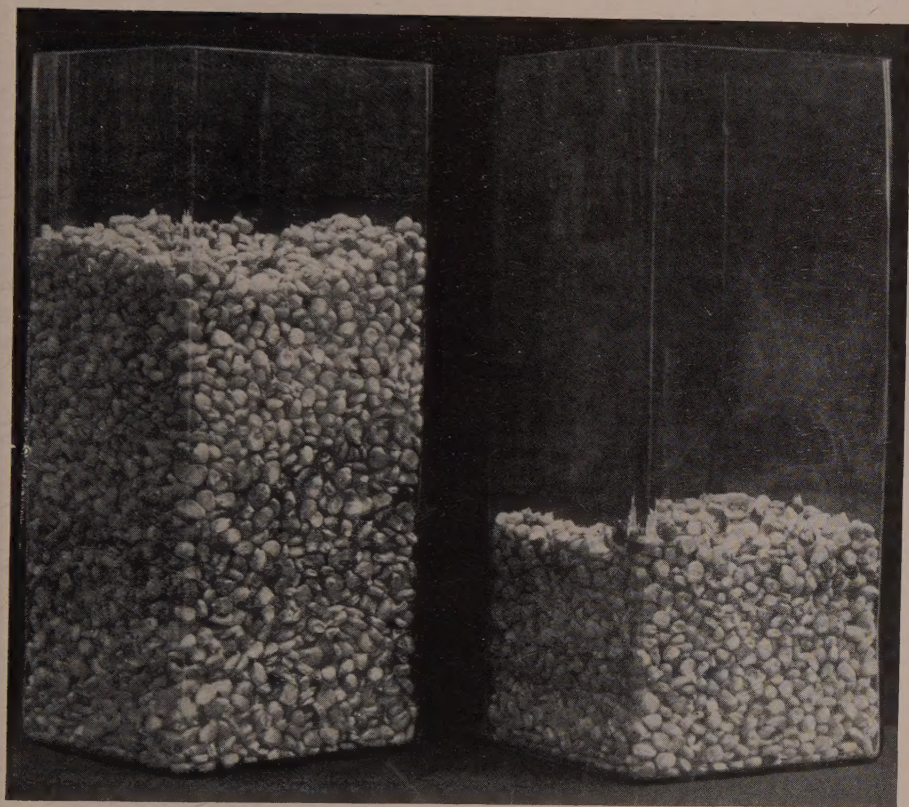
4





C. CONSTANTIN.





A

B

